Aus der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. G.A. Martini)

DAS VERHALTEN DER PLASMAAMINOSÄUREN NACH INFUSION VON FREIEN AMINOSÄUREN UND GLUCOSE BEI PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

EDWIN HOFMANN
aus Atzbach

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. G.A. Martini)

DAS VERHALTEN DER PLASMAAMINOSÄUREN NACH INFUSION VON FREIEN AMINOSÄUREN UND GLUCOSE BEI PATIENTEN MIT DIABETES MELLITUS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

EDWIN HOFMANN
aus Atzbach

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 5. Mai 1978
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. H.G. Knauff
Correferent: Prof. Dr. H. Bernhardt

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung und Problemstellung

2. Methodik und Untersuchungsmaterial
2.1. Versuchspersonen
2.2. Zusammensetzung der Infusionslösungen
2.3. Versuchsdurchführung
2.4. Aufbereitung des Untersuchungsmaterials
2.5. Aufbau und Arbeitsweise des Aminosäureautoanalysators
2.6. Durchführung und Auswertung der Analysen

3. Ergebnisse
3.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen
3.1.2. Vergleich essentieller zu nicht-essentiellen Aminosäuren
3.1.3. Vergleichende Untersuchung ketoplastischer und glucoplastischer Aminosäuren
3.1.4. Klinische Beobachtungen zur parenteralen Anwendung von AS- und Glucoselösungen
3.2. Statistische Untersuchungen
3.2.1. Verteilungsanalyse
3.2.2. Diskriminanzanalyse
3.2.3. Bestimmung der AS-Transferraten
3.2.3.1. Ergebnis und graphische Darstellung der Transferraten der Einzel-AS
3.2.3.2. Ergebnis und graphische Darstellung des Gesamt-AS-Transfers

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Tabellen und Abbildungen

7. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0043

1. Einführung und Problemstellung

Bisher wurde die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren (AS) mit verschiedensten Aminosäurelösungen und auch bei simultaner Zufuhr verschiedener Kalorienträger wie Glucose, Laevulose und Fettemulsionen vorwiegend an stoffwechselgesunden Personen untersucht (Lit.: 14, 15, 16, 19, 43, 44, 45 und 47).

Die Schwierigkeit bei einer Infusionstherapie mit AS besteht darin, Aminosäurelösungen anzubieten, die vom Körper auch weitgehend genutzt werden. Für die von uns verwandte AS-Lösung wurde dies durch frühere Untersuchungen nachgewiesen (Lit.: 48 und 49).

Es erschien aber möglich, daß Personen mit einer gestörten Stoffwechsellage, z.B. mit Diabetes mellitus, ein parenteral angebotenes AS-Muster anders utilisieren als Gesunde.
Das Verhalten der freien Plasma-AS nach der Infusion sollte dabei, in ähnlicher Weise wie bei früheren Untersuchungen an Gesunden, als Indikator für die Beurteilung der Utilisation dienen.
Es interessierte daher auch die Frage, ob eventuelle Unterschiede zum Normalverhalten in direktem Zusammenhang mit der Stoffwechselerkrankung stehen.

Aus gleichlaufenden Untersuchungen von K.-W. Koch (Lit.: 46) geht hervor, daß auch stark kachektische oder erheblich adipöse Patienten in Abhängigkeit vom Körpergewicht intravenös angebotene AS unterschiedlich verwerten.

Daraus ergaben sich folgende weitere Fragen:

1. Werden parenteral zugeführte AS von Patienten mit Diabetes mellitus in anderer Weise utilisiert als von stoffwechselgesunden Versuchspersonen ?
2. Vermögen insulinpflichtige Diabetiker auf eine, bei Gesunden die Insulinausschüttung stimulierende, und damit auch die Utilisation einer zugeführten AS-Lösung verändernde gleichzeitige Glucosegabe noch zu reagieren, vielleicht nur in anderer Weise als Gesunde ?

In Erweiterung dieser Fragestellungen wurde eine Gruppe von Adipösen in die Betrachtungen miteinbezogen, da auch bei diesen Personen mit einem " relativen Insulinmangel ", bzw. mit einer " diabetogenen Stoffwechsellage " zu rechnen ist.

Darüberhinaus sollte untersucht werden,

1. ob Diabetiker, ähnlich wie Stoffwechselgesunde, in Abhängigkeit vom Körpergewicht, zugeführte AS unterschiedlich verwerten;
2. ob bestimmte AS-Gruppen, wie z. B. essentielle und nicht-essentielle oder ketoplastische und glucoplastische AS, in charakteristischer Weise utilisiert werden, bzw. ob sich Unterschiede im Verhalten verschiedener Gruppen von AS nachweisen lassen;
3. ob sich durch ein statistisches Verfahren die Möglichkeit ergibt, aus der alleinigen Kenntnis

der Aminosäurewerte im Plasma die Versuchspersonen ihrer jeweiligen Gruppe zuzuordnen;

4. ob sich die Transferraten der Einzelaminosäuren bei Diabetikern anders verhalten als die von Stoffwechselgesunden oder Adipösen.

2. Methodik und Untersuchungsmaterial

2.1. Versuchspersonen

Wir führten Infusionsversuche an fünfzehn Personen drei verschiedener Versuchsgruppen durch. Eine statistische Vorausberechnung ergab, daß fünf Versuchspersonen pro Gruppe für ausreichend befunden worden waren.

Versuchsgruppe 1 enthielt fünf Versuchspersonen mit Diabetes mellitus, die sich zur stationären Einstellung ihrer Insulinmedikation in der Klinik aufhielten. Die mittlere Abweichung vom Normalgewicht betrug nach der Broca-Formel + 16,83 %.
Alle Laborbefunde, außer den diabetesspezifischen, lagen im Normalbereich.

Versuchsgruppe 2 enthielt als Kontrollgruppe fünf normalgewichtige stoffwechselgesunde Versuchspersonen.
Alle labor- chemischen Routinebefunde (Blutbild, BSG, Transaminasen, Nüchternblutzucker, Serumeiweiß, etc,) lagen im Normalbereich.
Die mittlere Abweichung vom Normalgewicht betrug 1,1 %.

Versuchsgruppe 3 enthielt fünf stoffwechselgesunde adipöse Versuchspersonen, die sich zur Gewichtsreduzierung in klinischem Aufenthalt befanden. Die mittlere Abweichung vom Normalgewicht betrug 44,3 %.
Die Ursachen ihres Übergewichtes waren vornehmlich in ihren Lebens- und Eßgewohnheiten begründet.
Das Vorliegen einer Diabetes mellitus wurde durch vorherige Untersuchung (BLZ-Belastungstest) ausgeschlossen.
Angaben über Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße und Normalgewicht, sowie die Abweichung von diesem

in Prozent, sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt. In der Tabelle 1 a) wird ergänzend die Medikation der insulinpflichtigen Diabetiker angeführt.

Tabelle 1)

Gruppe 1	Alter	Geschl.	KG(kg)	K-Gr.(cm)	NG	Abw.NG(%)
	42	m	76,5	178	78	- 1,9
	65	w	72,1	155	55	+31,2
Diabetiker	6o	w	54,3	155	55	- 1,o
	73	w	67,8	16o	6o	+13,o
	45	w	67,8	159	59	+11,5
Gruppe 2	42	m	76,3	174	74	- 3,1
Normal-	21	m	64,6	174	74	-12,7
gewichtige	31	w	62,1	161,5	61,5	+ o,9
	66	w	59,5	152	52	+14,5
	24	m	78,o	183,5	83,5	- 6,5
Gruppe 3	25	m	92,5	178	78	+18,7
Adipöse	44	m	132,3	186	86	+53,8
	72	m	83,5	16o	6o	+39,2
	6o	w	82,9	165	65	+27,5
	65	w	71,3	159	59	+28,8

Tabelle 1 a) Medikation der Diabetiker

Pat.Nr.	Präparat	Zeitpunkt morgens	abends
1	Depot-Insulin Hoechst®	36 IE	16 IE
2	"	6o IE	2o IE
3	Insulin-Monotard®	2o IE	
4	Depot-Insulin Hoechst®	26 IE	2o IE
5	"	2o IE	2o IE

2.2. Zusammensetzung der Infusionslösungen

Es wurde die AS-Lösung " Aminoplasmal LX 1o " der Firma B.Braun-Melsungen verwendet, die alle essentiellen und nicht-essentiellen AS in der l-Form enthält. (Tabelle 2)
Außerdem sind in der Lösung Elektrolyte, Vitamine und 1oo g Xylit pro 1 enthalten. Der Gesamtstickstoffgehalt beträgt 16,o6 g/l, während der α - Aminostickstoffgehalt 11,56 g/l beträgt. Das ergibt bei unseren Versuchen eine Stickstoffzufuhr von 16o mg/kg Körpergewicht und entspricht einer Eiweißzufuhr von 1 g/kg Körpergewicht. Der Gesamtkaloriengehalt der Infusionslösung beträgt 8oo kcal/l.

In vorausgegangenen Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen konnte eine Beeinflußung der AS-Utilisation durch die gleichzeitige Zufuhr von Nährstoffen, insbesondere in Kohlehydratform, festgestellt werden. Wir führten daher in einer zweiten Versuchsserie an den gleichen Personen jeweils zusätzlich zur AS-Lösung die 1,5 fache Kalorienmenge in Form 2o %iger Glucoselösung zu.

Infusionslösungen

1. Aminoplasmal LX1o
   Hersteller: B. Braun-Melsungen Reg.-Nr.: 48548
   Zusammensetzung:

Tabelle (2)	L-Isoleucin	5,1o g
	L-Leucin	8,9o g
	L-Lysin HCL	7,oo g
	L-Methionin	3,8o g
	L-Phenylalanin	5,1o g
	L-Threonin	4,1o g
	L-Tryptophan	1,8o g
	L-Valin	4,8o g
	L-Arginin	9,2o g
	L-Histidin HCL	7,oo g
	L-Glycin	7,9o g
	L-Alanin	13,7o g
	L-Prolin	8,9o g
	L-Asparaginsäure	1,3o g
	L-Asparagin	3,3o g
	L-Cystin	o,5o g
	L-Glutaminsäure	4,6o g
	L-Ornithin HCL	3,2o g
	L-Serin	2,4o g
	L-Tyrosin	1,3o g
	Xylit	1oo,oo g
	Natriumacetat 3 H_2O	3,13 g
	Kaliumacetat	2,45 g
	Magnesiumacetat 4 H_2O	o,56 g
	Natriumhydroxid	1,oo g
	Aqua pro injektione	ad 1oooom l

Elektrolyte	mval
Na^{+}	48
K^{+}	25
Mg^{++}	5
Acetat $^{-}$	53
Cl^{-}	9o
Gesamtstickstoffgehalt	16,o6 g
α - Aminostickstoffgehalt	11,56 g
Gesamtkaloriengehalt	8oo,oo kcal /l

2. Glucose 2o %

2.3. Versuchsdurchführung

1. Aminosäureinfusion

Vor Beginn der Infusion wurden die nüchternen Versuchspersonen gewogen. Entsprechend dem Körpergewicht wurde dann die zu infundierende AS-Menge berechnet und die Tropfgeschwindigkeit bestimmt. Aus der zur Infusion gelegten Kanüle wurde vor Infusionsbeginn 15 ml Vollblut zur Bestimmung des Nüchtern-AS-Spiegels entnommen.
Die Infusion wurde gleichmäßig über vier Stunden hinweg gegeben. Bei Diabetikern wurde der BLZ-Spiegel durch laufende Kontrollen im Kapillarblut überwacht.
Direkt nach Beendigung der Infusion wurde eine zweite Blutprobe zur Bestimmung des AS-Spiegels aus dem anderen Arm entnommen.
Eine Stunde und drei Stunden nach Infusionsende, d.h., fünf Stunden und sieben Stunden nach Infusionsbeginn, wurden erneut Blutproben zur AS-Bestimmung entnommen.

2. Aminosäureinfusion und simultane Glucosezufuhr

Die Infusionen wurden in gleicher Weise wie oben beschrieben durchgeführt.
Zur AS-Lösung wurde nun zusätzlich die 1,5 fache Kalorienmenge an 2o %iger Glucoselösung simultan infundiert.
Bei Diabetikern war es aus klinischen Gründen nicht möglich, die für die übrigen Patienten ermittelten Glucosemengen in vollem Umfange zu infundieren, ohne gleichzeitig die vorgegebene Insulinmenge zu verändern, da sonst der Blutzucker in unverantwortlicher Weise angestiegen wäre.
Um die Versuchspersonen nicht zu gefährden, wurde die Glucoselösung daher unter laufender Messung der BLZ-Werte infundiert, wobei im Durchschnitt 23 % der sonst gegebenen Kalorienmenge infundiert werden konnte.
Wir sehen darin keine wesentliche Veränderung der Versuchsbedingungen, da die gleichzeitig durchgeführten Glucosebestimmungen ergaben, daß der Blutzucker in gleicher oder sogar stärkerer Weise anstieg, als bei den übrigen Versuchspersonen.
Trotz einer niedrigeren Glucosezufuhr dürfte auch bei Diabetikern eine genügende Kalorienmenge zugeführt worden sein, sodaß ein Einfluß auf den AS-Stoffwechsel erkennbar wird.

2.4. Aufbereitung des Untersuchungsmaterials

Die an beiden Versuchstagen gewonnenen Blutproben wurden sofort nach Entnahme in einer Zentrifuge bei 3ooo Umdrehungen/min zentrifugiert. Der so von den zellulären Blutbestandteilen getrennte Plasmaüberstand im Zentrifugenröhrchen wurde mit einer Eppendorf-Pipette vorsichtig abpipettiert und zum anschließenden Enteiweißen in einen Membranfilter gefüllt. Hierzu verwendeten wir Kollodiummembranfilter (Hersteller: Satorius-Membranfilter, Göttingen). Diese Filter werden in 7o%iger Methanollösung geliefert; eine Stunde vor Benutzung müssen sie in Aqua bidest gewässert und mit sterilen Einmaltüchern peinlichst abgetrocknet werden.

Erst dann werden sie mittels einer Pipette mit dem gewonnenen Plasma beschickt, in einen Gummimantel eingesteckt, der nur den oberen Teil des Membranfilters bedeckt, und schließlich so in ein Zentrifugengefäß aus unzerbrechlichem Plastikmaterial eingesteckt, daß der Membranfilter nicht mit dessen Wandung in Kontakt kommen kann. Zuletzt werden die Membranfilter noch mit einem Korken verschlossen.

So vorbereitet wurden die Membranfilter dann vorsichtig 15 min bis 1ooo, später bis 2ooo Umdrehungen/min, über 9o min zentrifugiert. Durch dieses Verfahren konnten wir durchschnittlich 2 - 4 ml enteiweißtes Plasma gewinnen. Diese Probewurde nun noch mit 4n HCL im Verhältnis 3 : 1 1 Stunde bei 1oo Grad C hydrolysiert, mehrfach mit Aqua bidest gespült und bis zur Trockne mit Hilfe eines Rotationsverdampfers eingeengt.

Schließlich wurde die so eingetrocknete Probe in einer dem ursprünglichen Plasmavolumen entsprechende Menge Aqua bidest gelöst und bis zur Analyse bei - 28 Grad C eingefroren.

Die Analysen wurden kontinuierlich in der Reihenfolge der Versuche aufbereitet und sofort ausgewertet, damit konnte ein unnötig langes Aufbewahren und eventuelle Veränderungen im Plasma-AS-Spiegel vermieden werden. Lit.: 68)

2.5. Aufbau und Arbeitsweise des Aminosäureautoanalysators

Nachstehend soll der Aufbau und die Arbeitsweise des Autoanalysators der Firma Technicon geschildert werden.

Im Prinzip arbeitet dieses Gerät nach der Ionenaustauschchromatographie; es werden also die jeder Aminosäure eigenen sauren bzw. basischen Eigenschaften zur Trennung ausgenutzt. Dazu wird die Plasmaprobe mit einer Präzisionspipette auf die Austauschersäule aufgebracht, mit Stickstoff eingepreßt, und dann wird durch ein Pumpensystem kontinuierlich ein Puffergemisch mit ständig von 2,875 bis 8,07 abfallendem pH in die Säule eingepreßt. Im Eluat erscheinen so zuerst die sauren und später dann die basischen AS.
Das Eluat wird in ein angeschlossenes Schlauchsystem gepreßt, mit gleichbleibender Geschwindigkeit weitertransportiert und mit einem Ninhydringemisch und N_2 vermischt. In einem Ölbad von 95 Grad C reagieren die einzelnen AS mit diesem Farbstoff so spezifisch, daß sie photometrisch bei 570 mikron quantitativ und qualitativ messbar werden.

Beschreibung im Einzelnen

Der von uns benutzte Autoanalysator zur Trennung von AS, wird von der Firma Technicon Instruments Company Ltd. in Chertsey/England hergestellt.

Die Auftrennung der AS erfolgt an einer 14o cm langen, mit DVB-Harz (Chromo - Beads 125 A) gefüllten Wassersäule von 6mm lichter Weite, die von einem wasserdurchströmten Heizmantel umgeben ist. Dieser gewährleistet eine gleichmäßige, durch einen Thermostat (Haake - Bad) regulierte Temperatur während der Elution.

Der zur Elution von AS notwendige Puffergradient wird in einer Autogradkammer durch die in Tabelle 5 angegebene Kammerfüllung hergestellt. Wir verwendeten dazu zwei Puffer mit einem pH von 2.875 und 8.o7, sowie Aqua bidest und Methanol in den unten angegebenen Kombinationen.
Die beiden Puffer bestanden aus:

Puffer 2.875 (2oo g Natriumcitrat - 2 Hydrat, 834 Zitronensäure x H_2O, 5oml 2.2 Thiodiäthanol, 26 ml Brj 35, Aqua bidest ad 1ooo ml)

Puffer 8.o7 (47o g Natriumcitrat - 2 - Hydrat, Aqua bidest ad 2ooo ml)

Tabelle (5) Autogradfüllung

Puffer:	pH 2.875	pH 8.o7	A.bidest	Methanol
Kammer				
1	7o ml	--	--	5 ml
2	75 ml	--	--	3 ml
3	75 ml	--	--	--
4	75 ml	--	--	--
5	55 ml	19 ml	--	--
6	25 ml	49 ml	--	--
7	3o ml	1o ml	34 ml	--
8	4 ml	55 ml	16 ml	--
9	--	75 ml	--	--

Die Herstellung der benutzten Puffer und auch des Ninhydrinfarbreagenzes wurde von uns selbst entsprechend den von der Fa. Technicon gemachten Angaben durchgeführt. Die Puffer wurden über Nacht in einem Kühlschrank bei + 4 - + 6 Grad C aufbewahrt und jeden Morgen vor der Wiederverwendung gegen Standard-puffer erneut eingestellt. Jede Woche wurden sowohl neue Puffer als auch Ninhydrinlösungen hergestellt, die dann für insgesamt vier Analysen ausreichten.

Die Autogradkammern sind mit einem Teflonschlauch an eine Milton-Roy-Pumpe angeschlossen, die mit konstanter Geschwindigkeit genau 5o ml Puffer pro Stunde in die Harzsäule fördert; durch den von dieser Pumpe erzeugten Druck auf die Harzsäule werden auch konstant 5o ml Eluat in der Stunde aus dem unteren Ende der Säule gepreßt. Dieses wird wiederum durch einen angeschlossenen Teflonschlauch über eine Proportionierpumpe in eine Glasspirale eingeleitet. Kurz vor der Einmündung in dieses Mischgefäß wird über ein weiteres Schlauchsystem, das ebenfalls über die Proportionierpumpe läuft, Ninhydrinfarbreagenz in das Eluat eingeleitet und durch Stickstoffblasen gleichmäßig fraktioniert.
Das Mischgefäß besteht aus einer 4o feet langen Glasspirale mit einem Lumendurchmesser von 1.6 mm, die in einem Parafinölbad auf 95 Grad C erwärmt wird. Auch hier sorgt ein Thermostat für eine stets gleichbleibende Temperatur. Unter diesen konstanten Bedingungen erfolgt in der Glasspirale die Reaktion zwischen den AS und Ninhydrin.
Das angefärbte und erhitzte Eluat wird nun in einer wassergekühlten Glasspirale auf eine Temperatur von 2o Grad C abgekühlt, von den Stickstoffblasen befreit und in eine Durchlaufküvette eines Photometers eingeleitet.

Dieser hat eine Küvette von 15 mm Länge, eine Wolfram-Lampe von 6 Volt und 25 Watt, vor die ein Interferenzfilter mit lambda = 57o mikron eingesetzt ist, denn die Ninhydrinfarbe der meisten AS hat ihr Extinktionsmaximum bei einer Wellenlänge von 57o mikron. Dieser Photometer mißt nun automatisch alle 4 Sekunden die Extinktion, die von einem angekoppelten Schreiber fortlaufend registriert wird. Das Eluat wird schließlich aus dem Photometer durch den Sog der Proportionierpumpe in einen Ausflußbehälter abgeleitet.

2.6. Durchführung und Auswertung der Analysen

Mit einer Eppendorf-Pipette werden exakt o,5 ml der Probe vorsichtig auf die Harzsäule gebracht. Als Standard zur späteren Berechnung wird nun genau o,1 ml einer 5mg %igen Norleucinlösung ebenfalls mit einer Präzisionspipette auf die Harzsäule gegeben und sofort mit 3 ATÜ Stickstoff in die Säule gepreßt,bis der Flüssigkeitsmeniskus den oberen Rand des Harzes erreicht.
Jetzt wird der stickstoffzuführende Schlauch abgenommen, die Glassäule bis über die obere Öffnung mit Puffer von pH 2,875 aufgefüllt und luftfrei mit dem pufferzuführenden Teflonschlauch verschlossen.
Nun wird die Säule über 14.5 Stunden bei 6o Grad C eluiert.

Nach jeder Analyse wird das DVB-Harz bei 6o Grad C zuerst 9o Minuten mit o,2 n NaOH und dann über weitere 3 Stunden mit einer Pufferlösung (pH 2,875) regeneriert.

Die Fläche eines Aminosäurepeaks kann durch ein einfaches numerisches Verfahren, wie von D.W. Pickels (Braunitzer) angegeben, berechnet werden. Da die Extinktion vom Schreiber direkt auf logarithmisches Papier geschrieben wird, läßt sich der eine Parameter zur Berechnung, nämlich die Höhe des Peaks, direkt ablesen. Um nun den zweiten zur Ausrechnung nötigen Parameter, die Halbwertsbreite zu erhalten, müssen wir die vom Schreiber ausgedruckten Punkte über der Halbwertshöhe auszählen. Aus den so erhaltenen Werten läßt sich dann nach untenstehender Gleichung die optische Dichte (OD) ausrechnen:

Halbwertsbreite x abs. Höhe = opt. Dichte (OD)

Da die optische Dichte aber vom Reaktionsvermögen des angesetzten Ninhydrins abhängt, muß jeder Analyse, als sog. "Innerer Standard", Norleucin (o,1 ml einer 5 mg %igen Lösung entspricht o,1906 mikro Mol) beigegeben werden. Norleucin eignet sich hier gut, weil es eine physiologisch nicht vorkommende AS ist.

Nun teilt man die OD jeder einzelnen AS durch die OD des Norleucins und erhält so einen Wert Qs, der unabhängig von der Reaktionsstärke des jeweiligen Ninhydringemisches ist. Dieser Qs-Wert wird nun noch mit einem Faktor Qt, der die unterschiedliche Färbbarkeit der einzelnen AS gegenüber Norleucin berücksichtigt, multipliziert. Die Konzentration jeder AS in mikro Mol/ ml ergibt sich dann aus folgendem Produkt:

Qs x 2 x Qt x o,2 = AS in mikro Mol/ml

Um den Faktor Qt = OD Norleucin dividiert durch OD der einzelnen AS zu erhalten, werden Testlösungen mit gleichem mikro Mol Konzentrationen an AS auf die Säule aufgetragen und nach der Analyse in gleicher Weise ausgewertet.

Die Reproduzierbarkeit der Aminosäurebestimmungen

Die Streubreite der Einzelwerte bei den Aminosäureanalysen wurde durch die Berechnung der Standardabweichung S^2, einer mehrmals bestimmten Testlösung, ermittelt. Die Standardabweichung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$S^2 = \frac{1}{n - 1} \times SAQ$$

wobei n = die Anzahl der Stichproben, und SAQ die Summe der AS-Konzentrationen ist.
Dividiert man die Standardabweichung S^2 durch die Wurzel aus der Anzahl der Stichproben n, so erhält man den mittleren Fehler des Mittelwertes $\bar{X}$. In Tabelle 2o sind die Anzahl der Einzelwerte jeder AS, deren Mittelwert, die Streubreite der Einzelwerte = S^2, der mittlere Fehler des Mittelwertes und dessen Anteil am Mittelwert in Prozent angegeben.

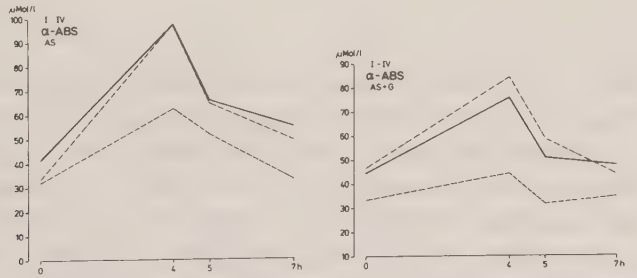
3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

3.1.1. Verhalten der einzelnen AS im Plasma

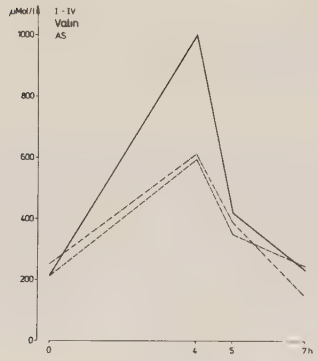
Die Nüchternwerte der Plasma-AS der Diabetiker zeigten gegenüber denen Stoffwechselgesunder zunächst keine deutlichen Unterschiede. Die individuelle Schwankungsbreite war so groß, daß eine direkte Zuordnung der erhaltenen Werte zu einer der Gruppen nicht zu treffen war. Bei gleichzeitiger Betrachtung aller Werte, wie dies der Einsatz eines Computers ermöglicht, wird dagegen sehr wohl eine eindeutige Zuordnung erreicht. (s. unten)
Bei allen untersuchten Versuchspersonen erhielten wir erwartungsgemäß direkt nach Infusion der AS-Lösung für alle einzelnen Plasma-AS-Werte erhöhte Werte, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß.
Die Werte der Plasma-AS bei Diabetiker zeigten in 17 von 2o AS die niedrigsten Anstiege (s. Abb. 4 - 19).
Nur die AS α - ABS, Valin und Cystin stiegen auf ein gleiches, bzw. auch höheres Niveau als bei Stoffwechselgesunden an (s. Abb. 1, 2, 3).

Abb. 1



Erklärung zu den Abbildungen erfolgt umseitig.

Abb. 2



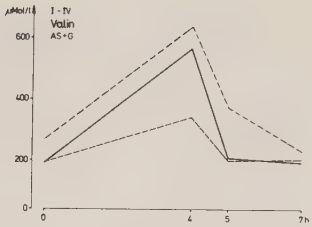
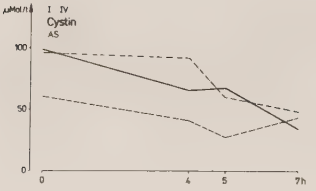


Abb. 3



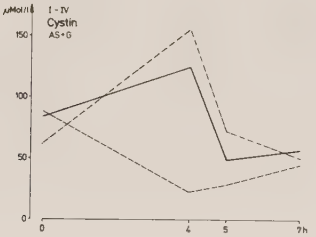


Abb. 1 - 19: Das Verhalten der einzelnen freien AS im Plasma nach Infusion der AS-Lösung allein (AS, linke Abbildungshälfte) und zusammen mit Glucose (AS + G, rechte Abbildungshälfte). Die Abb. zeigen jeweils die Mittelwerte der einzelnen Kollektive (n = 5) Diabetiker (-•-•-), Normalgewichtige (---) und Adipöse (——). Angegeben sind die Nüchternwerte (0), die Werte direkt nach der Infusion (4), 1 h (5) und 3 h (7) nach Absetzen der Infusion.

Stoffwechselgesunde Normalgewichtige weisen in 17 von 2o AS mittlere Anstiege auf, während Adipöse in 19 von 2o AS die höchsten Anstiege zeigten; die folgenden Abbildungen 4 - 11 veranschaulichen beispielhaft diese Ergebnisse.

Abb. 4

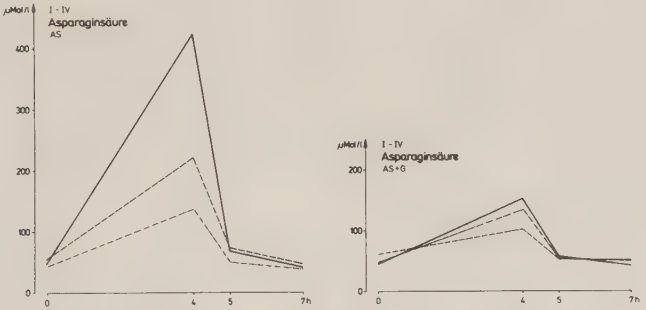


Abb. 5

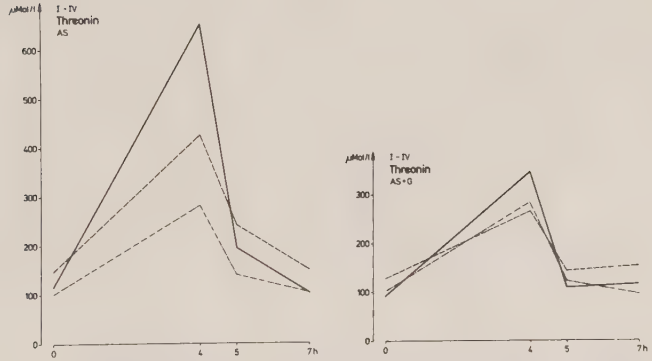


Abb. 6

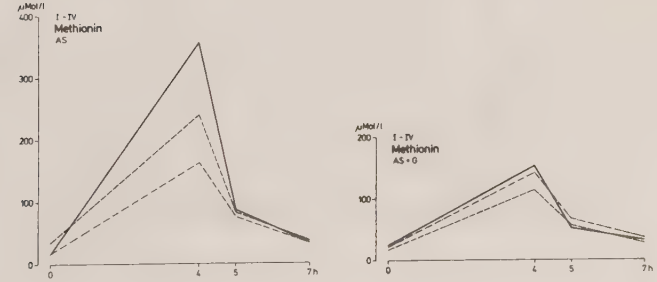


Abb. 7

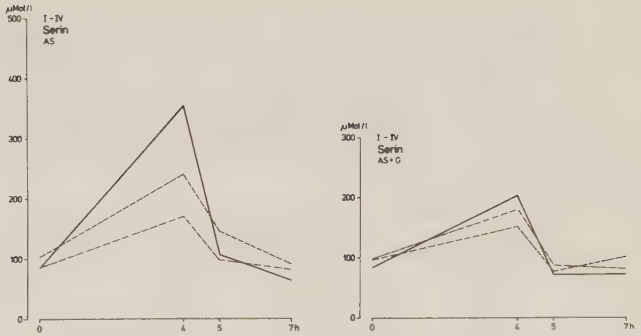


Abb. 8

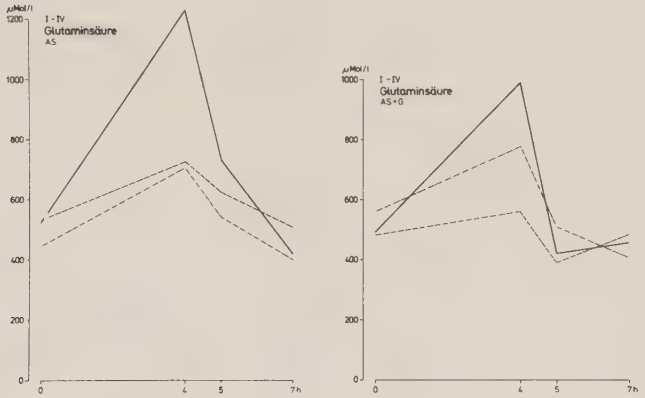


Abb. 9

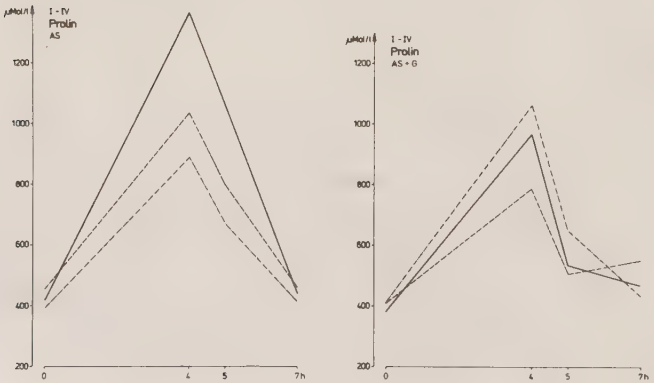


Abb. 1o

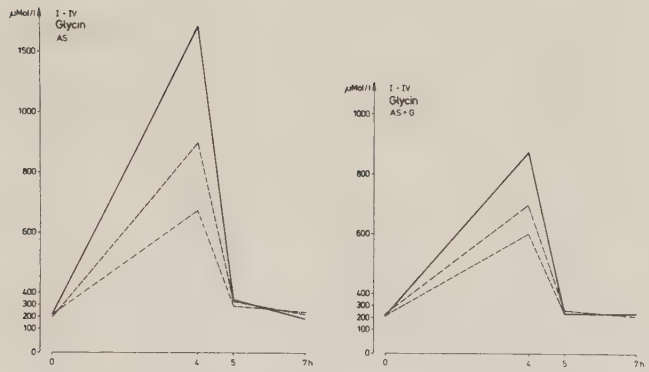
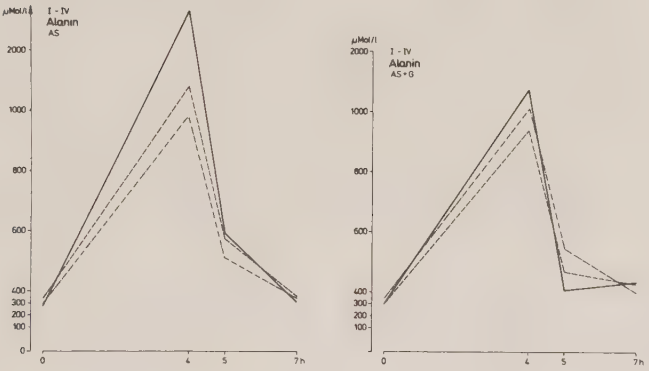


Abb. 11



Aus der Arbeit von Koch an stoffwechselgesunden Versuchspersonen geht hervor, daß die Größe des Anstiegs der freien AS im Plasma mit dem Körpergewicht der betreffenden Versuchspersonen korreliert. Daraus war zu vermuten, daß bei Diabetikern, deren Körpergewicht in etwa dem der Stoffwechselgesunden entspricht, die Anstiege der AS im Plasma keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu stoffwechselgesunden Normalpersonen zeigen. Dies war jedoch nicht der Fall.

Bei Normalpersonen und bei stoffwechselgesunden Adipösen stiegen die Plasma-AS auch nach simultaner Infusion der AS-Lösung zusammen mit Glucose in ähnlicher Weise an wie ohne Glucose. Die Anstiege fielen jedoch geringer aus als bei alleiniger AS-Infusion (vgl. Abb. 1 - 19).
Die zusätzliche Glucosegabe bewirkte hier stets eine Dämpfung des AS-Anstiegs im Plasma.
Im Gegensatz dazu wirkte sich bei Diabetikern ein Glucosezusatz zur AS-Infusion auf den Anstieg der Plasma-AS praktisch nicht aus. Dieser erfolgte in annähernd gleichem Ausmaß wie nach alleiniger AS-Infusion, wobei allerdings die im Vergleich zu Stoffwechselgesunden niedrigere Dosierung der Glucoselösung beachtet werden muß.
Die AS Ornithin, Phenylalanin, Leucin, Iso-Leucin, Cystin, Valin, α - ABS und Prolin stiegen dadurch bei Diabetiker sogar stärker an, als unter gleichen Bedingungen bei stoffwechselgesunden Adipösen (s. Abb. 16, 15, 12, 13, 3, 2, 1 und 8).

Abb. 12

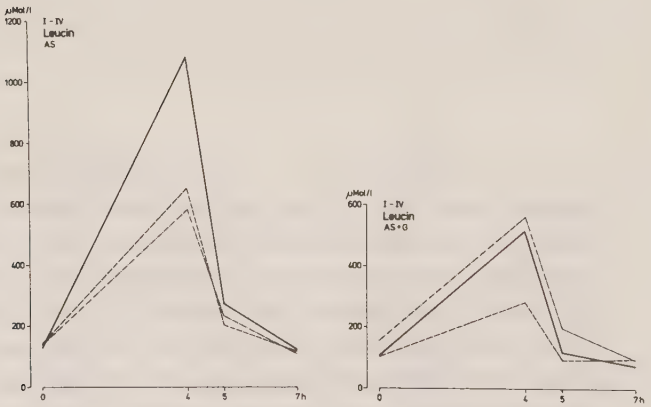
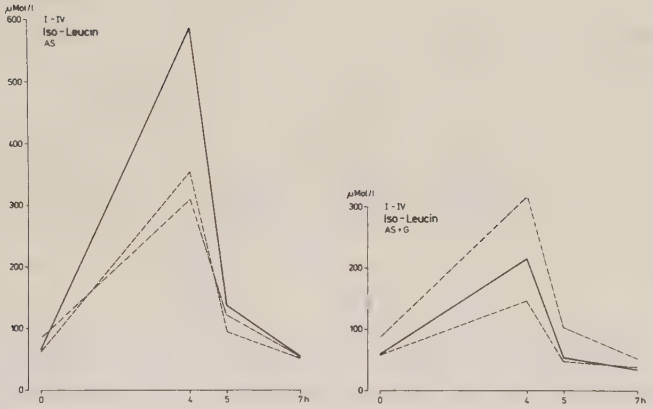


Abb. 13



Nach Absetzen der Infusion sinken die AS im Plasma anfangs schnell (1 Stunde nach Infusionsende), dann langsamer (3 Stunden nach Infusionsende) zu den Ausgangswerten hin ab. Bei Diabetiker verläuft der Abfall in der ersten Stunde nach Infusionsende in ähnlicher Weise wie bei Stoffwechselgesunden. Da jedoch bei alleiniger AS-Infusion geringere Maximalwerte erreicht wurden als bei den übrigen Gruppen, wurden auch die Ausgangswerte bei Diabetiker früher erreicht.

Abweichend verhielten sich die AS Leucin, Iso-Leucin, Phenylalanin, Ornithin und Histidin (s. Abb. 12 und 13, 15, 16 und 18).

Abb. 14

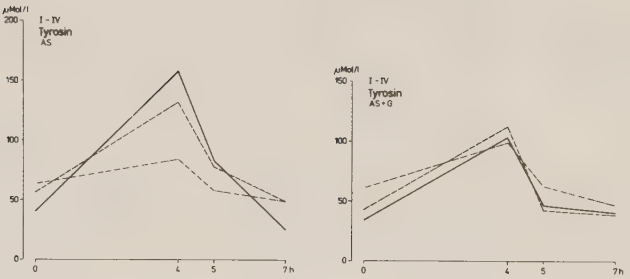


Abb. 15

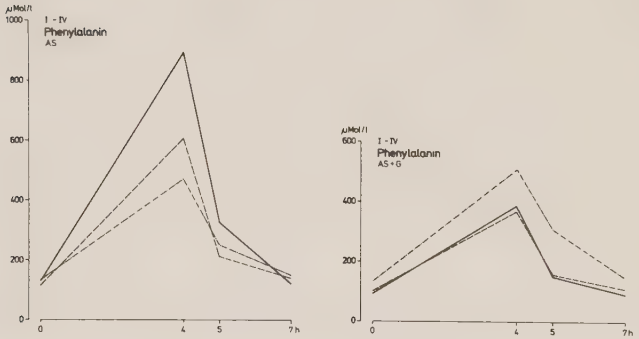


Abb. 16

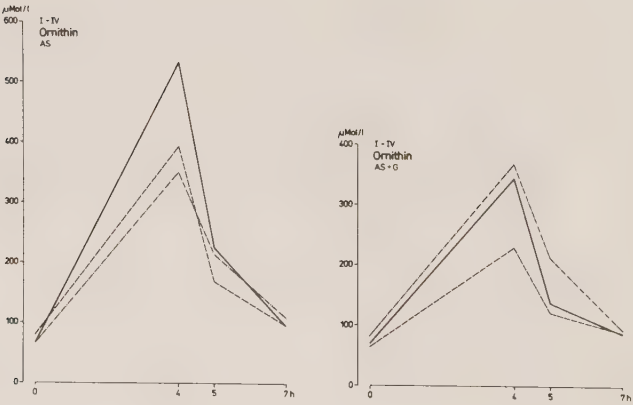
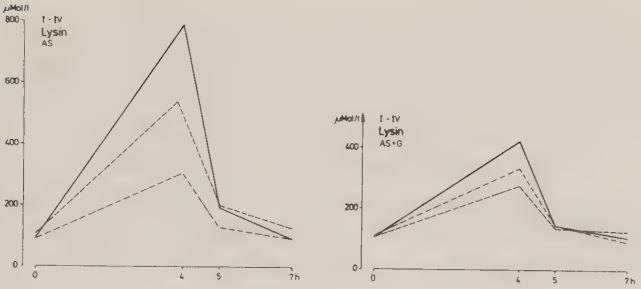


Abb. 17



Drei Stunden nach der Infusion waren 1o Plasma AS unter die Nüchternwerte abgefallen, am stärksten die AS Cystin und Valin (s. Abb. 2 und 3).
Nach simultaner Infusion der AS- und Glucoselösung fielen bei Diabetikern sogar 12 Plasma-AS unter ihre Nüchternwerte. Dieser Abfall geht allerdings weniger weit als nach alleiniger AS-Infusion. Es sind vorwiegend die gleichen AS betroffen, in der Reihenfolge Valin, Glutaminsäure, Leucin, Iso-Leucin, Histidin, Serin und in geringerem Maße auch Cystin, α - ABS, Lysin, Arginin und Threonin.

Abb. 18

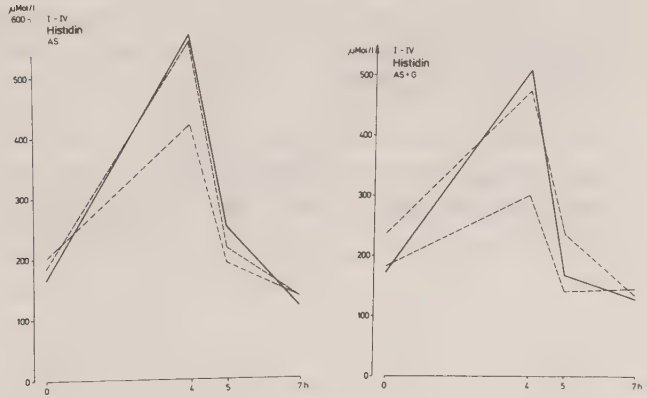
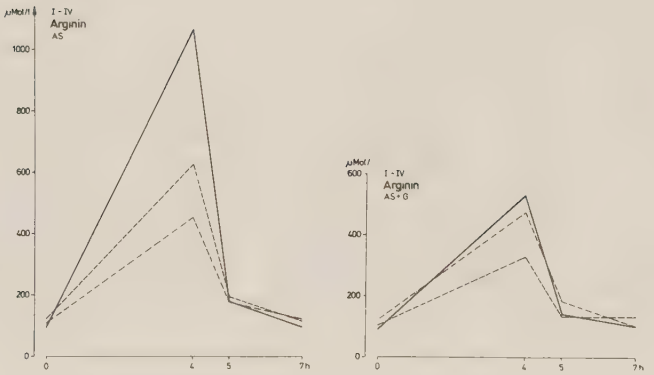


Abb. 19



Die AS Tyrosin und Phenylalanin müßten eigentlich gesondert betrachtet werden. Phenylalanin war in der zugeführten AS-Lösung in höherer Menge enthalten, als zur Erzielung einer ausgeglichenen Stoffwechselbilanz erforderlich wäre. Dies ist notwendig, weil das schwer lösliche Tyrosin nicht in genügender Konzentration in die Infusionslösungen eingebracht werden kann. Es muß daher dem Organismus zum Teil als Phenylalanin zugeführt und dabei aus dieser AS gebildet werden. Offenbar hat dieser Stoffwechselschritt aber eine gewisse zeitliche Limitierung, sodaß es vorübergehend zu einem etwas erhöhten Phenylalaninspiegel im Plasma kommen kann, während der Tyrosinspiegel gleichzeitig etwas tiefer absinkt als der der anderen AS.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse soll in der Diskussion und im Zusammenhang mit den Ergebnissen aus der Berechnung der Transferraten ausführlicher besprochen werden.

3.1.2. Vergleich essentieller zu nicht-essentiellen AS

Zur weiteren Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse bei Einzel-AS haben wir bestimmte AS zu Gruppen essentieller und nicht-essentieller AS zusammengefaßt und untersucht, ob sich auch hier ein unterschiedliches Verhalten bei den verschiedenen Patientengruppen ergibt.

Zunächst wurden die Mittelwerte der essentiellen AS Threonin, Valin, Methionin, Iso-Leucin, Leucin, Lysin und Phenylalanin und auch Tryptophan addiert und ihr Anteil in Prozent dem der übrigen, nicht-essentiellen AS gegenübergestellt.

In Tabelle 4) ist der Anteil der essentiellen AS am Gesamt-AS-Stickstoff des Plasmas für die drei Patientengruppen, sowohl nach Infusion der AS-Lösung allein als auch zusammen mit Glucose, wiedergegeben.
Das Verhältnis essentielle zu nicht-essentiellen AS im Nüchternplasma gesunder Versuchspersonen beträgt 27,7 : 72,3 %. Der prozentuale Anteil in der von uns zugeführten AS-Lösung beträgt dagegen 39,2 : 60,8 %.
Aufgrund des höheren Anteils essentieller AS in der INfusionslösung, nimmt der Anteil dieser AS bei allen Patientengruppen,nach der Infusion der AS-Lösung, zu.
Nach Infusion der AS-Lösung zusammen mit Glucose ist diese Zunahme weniger stark ausgeprägt, mit Ausnahme der Patientengruppe Diabetiker.
Das Verhältnis von essentiellen zu nicht-essentiellen AS ist im Nüchternplasma bei allen Gruppen annähernd gleich.
Bei stoffwechselgesunden Normalgewichtigen und

Adipösen nimmt der Anteil der essentiellen AS also nach simultaner AS und Glucosezufuhr deutlich weniger zu , als bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Tabelle 4)

	nüchtern	direkt nach Infusion der AS-Lösung	1 STunde	3 Stunden
Normale	27,7o	35,11.	29,99	29,o3
Adipöse	27,84	34,63	3o,91	29,46
Diabetiker	28,92	34,98	31,81	25,19

	nüchtern	direkt nach Infusion der AS-Lösung zusammen mit Glucose	1 Stunde	3 Stunden
Normale	25,99	3o,3o	27,74	24,97
Adipöse	26,15	29,72	27,o9	23,19
Diabetiker	28,13	33,63	31,26	26,82

Daraus ist zu vermuten, daß der Glucosezusatz zur AS-Lösung bei stoffwechselgesunden Normalgewichtigen und auch bei Adipösen eine verstärkte Utilisation essentieller AS bewirkt, ein Effekt, der möglicherweise auf eine glucose-bedingte Insulinmobilisation zurückgeht und daher bei Diabetikern ausbleibt.
Schon bei der Betrachtung der Plasmawerte einzelner AS ergab sich die Tendenz, daß Diabetiker eine gleichzeitige Zufuhr von Glucose zur AS-Lösung nicht mit einer gesteigerten Utilisation der AS beantworten können.

3.1.3. Vergleichende Untersuchung ketoplastischer und glucoplastischer AS

Die ketoplastischen AS Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, Iso-Leucin und Tryptophan wurden den übrigen glucoplastischen AS gegenübergestellt.
In Tabelle 5) sind die Mittelwerte aller ketoplastischen AS in Prozent der Gesamtaminosäuren im Plasma angegeben. Das Verhältnis der ketoplastischen AS in der von uns zugeführten AS-Lösung betrug 23,4 : 76,6 %.

Tabelle 5)

	nüchtern	direkt nach Infusion der AS-Lösung	1 Stunde	3 Stunden
Normale	13,13	18,13	13,o7	12,32
Adipöse	14,o5	17,76	15,87	13,13
Diabetiker	15,16	18,43	16,o1	13,47

	nüchtern	direkt nach Infusion der AS-Lösung zusammen mit Glucose	1 Stunde	3 Stunden
Normale	11,57	15,56	11,7o	9,72
Adipöse	12,oo	14,19	12,48	9,17
Diabetiker	14,41	18,17	16,23	12,24

Es fällt auf, daß der Anteil ketoplastischer AS bei Diabetikern höher liegt als bei den übrigen Gruppen. Dies gilt vor allem für die Nüchternwerte.

Bei allen Versuchsgruppen kommt es nach der AS-Infusion zu einem reaktiven Anstieg der ketoplastischen AS. Nach gleichzeitiger AS- und Glucoseinfusion fällt dieser reaktive Anstieg bei stoffwechselgesunden Normalgewichtigen und bei Adipösen deutlich geringer aus. Bei Diabetikern bleibt die gleichzeitige Glucosegabe dagegen fast ohne Einfluß.

3.1.4. Klinische Beobachtungen zur parenteralen Anwendung von AS- und Glucoselösungen

Bei denselben Versuchen sollten auch die unmittelbar am Patienten gemachten Beobachtungen und deren subjektive Empfindungen bei der Infusion beschrieben werden, zumal darin einige Probleme der parenteralen Ernährung mit AS und Glucoselösungen aufgezeigt werden können.

Unsere Dosierung von 160 mg N/kg Körpergewicht im Zeitraum von vier Stunden war im Vergleich zu anderen Untersuchungen recht hoch (Lit.: 15, 26 28 19, 35, 54 und 67). Die verabreichte Lösung, die alle essentiellen und nichtessentiellen AS in der l-Form enthält, wurde bei gleichmäßiger Infusion über vier Stunden stets gut toleriert. Jedoch konnte es gelegentlich zu gewissen subjektiven Beschwerden, wie leichte Übelkeit und Brechreiz kommen, wenn sich die Tropfgeschwindigkeit der AS-Infusion versehentlich etwas erhöhte. In einigen Fällen wurde auch ein plötzlich auftretender starker Schweißausbruch bemerkt. Die Beschwerden verschwanden sofort, wenn die Einflußgeschwindigkeit wieder auf das vorher errechnete Maß redu-

ziert wurde. Vermutlich werden bei zu hoher Infusionsgeschwindigkeit hormonale Gegenregulationen in Gang gesetzt, die diese Nebenerscheinungen bewirken.
Nach einer Infusionsdauer von zwei bis drei Stunden, manchmal auch erst am Ende einer Infusion, gaben viele Versuchspersonen eine "üble Geschmacksempfindung" an. In einigen Fällen bildete sich diese noch während der Infusion, in anderen Fällen aber erst bis eine Stunde nach Infusionsende zurück.
Da die Dosierung so gewählt wurde, daß daraus eindeutig eine "Belastung" resultieren sollte, mußte es zu einem kurzfristigen Anstieg aller AS im Plasma kommen.

Auch wissen wir, daß freie AS zu den stärksten Geschmacksstimuli zu rechnen sind, Mit großer Wahrscheinlichkeit werden durch den Anstieg einiger oder aller AS im Plasma die sensiblen Endorgane des Geschmacksinns, die sonst von der Mundhöhle aus erregt werden, nach Überschreitung eines Schwellenwertes auch vom Blut aus stimuliert, ohne daß wir angeben können, welche AS speziell für diesen Effekt verantwortlich sind.
Diese Nebenwirkungen fanden wir in gleicher Weise sowohl bei Diabetikern als auch bei stoffwechselgesunden Normalgewichtigen und Adipösen.

Bei gleichzeitiger Glucosegabe waren alle diese Nebenwirkungen der AS-Infusion fast nie zu beobachten. Auch eine höhere Tropfgeschwindigkeit wurde beschwerdefrei toleriert. Dies entspricht unserer Feststellung, daß der AS-Anstieg im Plasma deutlich geringer ausfiel, wenn gleichzeitig Glucose gegeben wurde. Will man also, aus welchen Gründen auch immer, eine hohe AS-Zufuhr erreichen, dann wird man dies sicher mit wesentlich geringeren Nebenwirkungen tun können, wenn man gleichzeitig andere Nährstoffe, insbesondere Glucose, zur AS-Lösung infundiert.

Die simultane Zufuhr von Glucose und AS-Lösungen erscheint danach für die parenterale Infusionstherapie von Stoffwechselgesunden besser geeignet als eine alleinige Behandlung mit AS-Lösungen. Vermutlich kommt es unter Glucoseeinfluß zu einer stärkeren Insulinausschüttung, die dann für die schnellere Utilisation der AS verantwortlich ist. Bei Patienten mit Diabetes mellitus sind einer zusätzlichen Glucoseinfusion nicht nur durch den stärkeren Anstieg der Blutzuckerwerte (BLZ) Grenzen gesetzt. Da eine zusätzliche Insulinausschüttung hier ohnehin nicht erwartet werden kann, wäre eine Glucosinfusion oder -therapie weder wirksam noch sinnvoll.

Trotzdem haben wir versuchsweise auch bei Diabetikern unter laufender Kontrolle der BLZ-Werte Glucose zur AS-Lösung infundiert. Wir gaben allerdings eine geringere und individuell abgestimmte Menge als bei Stoffwechselgesunden. Dies war an sich auch angebracht, da ja bei diesen Patienten ohnehin stets ein genügendes Glucoseangebot im Plasma vorhanden war.

In nach stehender Tabelle wurden die mittleren BLZ-Werte von fünf Diabetikern vor, während und nach Infusion einer AS-Lösung, sowie einer AS-Lösung zusammen mit Glucose, aufgeführt.
Ausgehend von erhöhten BLZ-Werten steigt der Blutzucker der Diabetiker unter der AS-Infusion nach 2 Stunden etwa um 40 - 60 mg % an. Eine Stunde nach Infusionsende sind die BLZ-Werte bereits deutlich abgefallen, und nach weiteren 2 Stunden wurden sogar die Nüchternwerte wesentlich unterschritten.

Tabelle 6)

Zeitpunkt	$\bar{X}$ BLZ bei Infusion der AS-Lösung	$\bar{X}$ BLZ bei Infusion der AS-Lsg. zus. mit Glucose
nüchtern	166,o mg %	215,2 mg %
2 h nach Infusionsbeg.	224,o mg %	291,6 mg %
dir. nach Infusionsende	2o1,2 mg %	312,2 mg %
1 h nach Infusionsende	19o,6 mg %	225,3 mg %
3 h nach Infusionsende	131,6 mg %	161,o mg %

Bei zusätzlicher Glucosegabe zur AS-Infusion zeigt sich ein ähnliches Verhalten, nur daß der Anstieg und insbesondere der folgende Abfall wesentlich ausgeprägter nachweisbar sind, wobei sich die Frage stellt, ob die an diesem Versuchstag durchschnittlich etwas höheren Nüchtern-BLZ-Werte noch in der Schwankungsbreite der insulinpflichtigen Diabetiker liegen.

Bei Adipösen kam es nach alleiniger AS-Infusion zu einem geringeren Anstieg der BlZ-Werte (s. Tabelle 7), drei Stunden nach Infusionsende wurden die Nüchtern-BLZ-Werte wieder erreicht.

Tabelle 7)

Zeitpunkt	$\bar{X}$ BLZ bei Infusion der AS-Lösung	$\bar{X}$ BLZ bei Infusion der AS-Lsg. zus. mit Glucose
nüchtern	95 mg %	85 mg %
direkt nach Infusionsende	9o mg %	132 mg %
1 h nach Infusionsende	1o9 mg %	125 mg %
3 h nach Infusionsende	93 mg %	65 mg %

Unter gleichzeitiger Glucosegabe zur AS-Infusion kam es auch bei Adipösen erwartungsgemäß zu einem deutlichen Anstieg des BLZ-Spiegels. Drei Stunden nach Infusionsende kam es zu einem Abfall unter die Ausgangswerte, wahrscheinlich infolge einer verstärkten Insulinmobilisation.

3.2. Statistische Untersuchungen

3.2.1. Verteilungsanalyse

Um die bisherigen Ergebnisse zu sichern , wurden sie zunächst einer einfachen Verteilungsanalyse unterzogen. Hierbei wurden die im Plasma direkt nach der Infusion erreichten Spitzenwerte der einzelnen AS für alle drei Patientengruppen ausgezählt und miteinander verglichen. Eine solche Untersuchung hatte sich in der gleichzeitig durchgeführten Arbeit von K.W.Koch an stoffwechselgesunden Normalgewichtigen, Adipösen und Kachektischen bewährt, um eine vermutete Korrelation der Plasma-AS-Spiegel zum Körpergewicht der Versuchspersonen zu sichern.
Da das Körpergewicht unserer Diabetiker mit dem der stoffwechselgesunden Normalgewichtigen nahezu identisch ist, bestand die Frage, wie weit sich ihre Plasma-AS-Werte von denen der anderen Gruppen unterscheiden.

In der nachfolgenden Tabelle 8) werden die mittleren Körpergewichte der Patientengruppen und die Anzahl der erreichten AS-Spitzenwerte in einer Rangreihe aufgeführt. Es wird angegeben, wie häufig jede Patientengruppe nach der Infusion von 20 freien Plasma-AS allein und zusammen mit Glucose die höchsten AS-Werte (Rang 1), die zweithöchsten AS-Werte (Rang 2) oder die dritthöchsten AS-Werte im Plasma erreicht.

Tabelle 8)

direkt nach der AS-Infusion

	Diabetiker	Normale	Adipöse
mittlere $\bar{X}$ KG	67.74 kg	68.10 kg	92.54 kg
Rang 1	1	--	19
Rang 2	2	17	1
Rang 3	17	3	--

direkt nach Infusion der AS-Lösung zusammen mit Glucose

	Diabetiker	Normale	Adipöse
mittlere $\bar{x}$ KG	67.74 kg	68.10 kg	92.54 kg
Rang 1	8	1	11
Rang 2	10	1	9
Rang 3	2	18	--

Es ergeben sich die folgenden Beobachtungen:
Nach alleiniger Zufuhr von AS erreichten die Adipösen bei 19 von 20 Plasma-AS die höchsten Werte.Lediglich bei der AS Cystin stellt die Gruppe der Diabetiker den höchsten Wert.Betrachtet man weiter den Rangplatz 2, so trifft man die Gruppe der stoffwechselgesunden Normalgewichtigen bei 17 von 20 Aminosäuren an.
Die nahezu gleichgewichtigen Diabetiker erreichten bei 17 von 20 AS die niedrigsten Spitzenwerte und belegen damit eindeutig Rang 3.
An Stoffwechselgesunden hatte K.W.Koch nachgewiesen, daß bei alleiniger AS-Infusion in Abhängigkeit vom Körpergewicht eine Korrelation zwischen dem Körpergewicht und dem AS-Anstieg im Plasma besteht.Würde dies auch für Diabetiker gelten, dann dürfte ihr Plasma-AS-Spiegel entsprechend ihrem Körpergewicht kein Unterschied zu dem der stoffwechselgesunden Normalgewichtigen zeigen.Dies ist jedoch nicht der Fall.

Bei simultaner AS- und Glucoseinfusion ergibt sich bei den Patientengruppen eine Veränderung ihrer Rangfolge. Zwar trifft man auch hier die Gruppe der Adipösen auf Rang 1, sie erreichen aber nur noch bei 11 von 20 AS Spitzenwerte. Die Gruppe der Diabetiker, die unter alleiniger AS-Infusion

nur in einem Falle Rangplatz 1 beanspruchte, ist nunmehr mit 8 von 20 AS hier vertreten und erreicht außerdem bei weiteren 10 AS die zweithöchsten Werte.
Die stoffwechselgesunden Normalgewichtigen befinden sich jetzt auf Rang 3, sie weisen in 18 von 2o AS die niedrigsten

Daraus ergibt sich:
Bei gleichzeitiger Zufuhr der Glucoselösung sind Stoffwechselgesunde in der Lage, die angebotene AS-Menge in größerem Umfange zu utilisieren. Diabetiker können dies nicht in demselben Maße. Sie weisen folglich nach einer AS- und Glucoseinfusion ähnlich hohe Plasmaspiegel auf, als nach alleiniger Zufuhr der AS-Lösung.
Vermutlich vermögen sie nicht, wie Stoffwechselgesunde, mit einer gesteigerten Insulinausschüttung auf die zusätzliche Glucoseinfusion zu reagieren. Daher ist die Aufnahme von AS und Glucose in die Körperzellen hier vermutlich erheblich geringer als bei Stoffwechselgesunden.
Wahrscheinlich ist dies die Ursache der bei diesen Patienten nachgewiesenen hohen AS-Spiegeln im Plasma.

Stoffwechselgesunde, aber stark adipöse Patienten, können zwar die Utilisationsrate einer zugeführten AS-Lösung bei gleichzeitiger Glucoseinfusion steigern, jedoch nicht in dem Maße wie Normalgewichtige, die stets die niedrigsten Anstiege der Plasma-AS verzeichneten.

3.2.2. Gemeinsame Betrachtung aller Merkmale der Gruppen der Normalgewichtigen, Adipösen und Diabetiker (Diskriminanzanalyse)

Wir haben die Meßwerte der 2o AS jedes Patienten (Nüchternwerte und Maximalwerte in mikro Mol/l) einer weiteren Auswertung mittels einer multiplen Diskriminanzanalyse (Programm BMD o7m der Biomedical Computer Programs 1973, Lit.: 81) dahingehend untersucht, ob bei einer gemeinsamen Betrachtung aller Merkmale gruppenspezifische Unterschiede feststellbar sind.
Das hier angewandte Verfahren geht davon aus, daß bei der Abbildung der Individuen im n-dimensionalen Raum sich bei standardisierter Ausgangsmatrix bestimmte Merkmale so verhalten, daß sie für die Trennung der vorgegebenen Gruppen besonders brauchbar werden.
Im Folgenden wird als Trennungssystem ein maximaler F-Wert verwendet und alle Gruppen als gleichwahrscheinlich betrachtet. Das Verfahren geht schrittweise vor, indem es die maximale Varianz (gemessen als F-Wert) für die Berücksichtigung einer zusätzlichen Variablen jeweils neu berechnet. Anschließend wird mittels des verallgemeinerten Abstandes nach Mahalanobis D^2 die"Ähnlichkeit" aller Individuen (n-dimensionaler Punkte) untersucht und angestrebt, eine Einteilung in die gegebenen Gruppen zu treffen.
Aus Gründen der Durchschaubarkeit schildern wir im Folgenden nur die Ergebnisse der Untersuchung zur Gruppenzugehörigkeit. Kritisch anzumerken ist, daß, da die Zahl der Merkmale wesentlich höher als die Zahl der je Gruppe untersuchten Individuen ist, von vorneherein feststeht, daß eine klare Zuordnung Individuum - Gruppe möglich sein

muß, sodaß dieses Ergebnis nicht überrascht. Wesentlich ist jedoch, mittels welcher Merkmale (AS) diese Zuordnung getroffen werden kann.

In den folgenden Tabellen werden in Reihenfolge die AS aufgeführt, die eine Zuordnung in Gruppen, bezogen auf die Nüchtern- und Maximalwerte (direkt nach der Infusion), an beiden Versuchstagen gestatten. Grundsätzlich ist noch anzumerken, daß den ersten fünf AS in Reihenfolge die größte Bedeutung zukommt. Mit jeder weiteren AS nimmt sie ab.
Die Auswertung vorwegnehmend, ist bereits aus der Übersicht dieser Tabellen erkennbar, daß eine Zuordnung der Versuchspersonen in die richtigen Gruppen allein durch Kenntnis ihrer AS-Werte im Plasma möglich ist. Wir haben dies bereits bei der graphischen Darstellung der Einzel-AS angedeutet.

Tabelle 9)

Nüchternwerte bei alleiniger AS-Zufuhr

Schritt	Reihenfolge der AS	der richtigen Gruppe zugeordnet Normale	Adipöse	Diabetiker
1	Histidin	1	2	4
2	+ Threonin	3	4	4
3	+ Tryptophan	2	3	5
4	+ Lysin	3	3	5
5	+ α- ABS	4	3	5
6	+ Cystin	4	4	5
7	+ Arginin	5	5	5

Nüchternwerte bei simultaner AS- und Glucosezufuhr

Schritt	Reihenfolge der AS	der richtigen Gruppe zugeordnet Normale	Adipöse	Diabetiker
1	Histidin	1	3	3
2	+ Threonin	2	4	3
3	+ α- ABS	5	4	3
4	+ Leucin	5	4	3
5	+ Orinithin	5	5	4
6	+ Glutaminsäure	5	5	5

Bei alleiniger AS-Zufuhr war bei Kenntnis der Nüchtern-Werte der sieben AS Histidin, Threonin, Tryptophan, Lysin, α- ABS, Cystin und Arginin eine Zuordnung sämtlicher Patienten in ihre Gruppe möglich.
Die Kenntnis der ersten drei AS reichte bereits aus, um die Gruppe der Diabetiker klar gegenüber allen stoffwechselgesunden Versuchspersonen abzugrenzen, während erst drei Adipöse und zwei Normalgewichtige ihrer Gruppe zugeordnet werden konnten.
Bei simultaner AS- und Glucosezufuhr war eine Zuordnung in die gegebenen Gruppen an Hand der Nüchternwerte in ähnlicher Weise möglich. Es reichten jetzt bereits sechs AS in der Reihenfolge Histidin, Threonin, α- ABS, Leucin, Ornithin und Glutaminsäure aus. Histidin und Threonin lieferten als erste und zweite AS, also wiederum den bedeutendsten Beitrag zur Diskriminierung.
Wie oben erwähnt, nimmt grundsätzlich die Bedeutung zur Gruppenzuordnung mit jeder weiteren AS stetig ab. Auch die AS α- ABS trägt erneut zur Gruppenzuordnung bei, Lysin, Cystin und Arginin wurden jetzt durch die AS Leucin, Ornithin und Glutaminsäure ersetzt. Der Beitrag der letztgenannten AS ist ohnehin zur Diskriminierung wesentlich geringer, als der der erstgenannten.

Tabelle 1o)

Maximalwerte direkt nach Infusion

bei alleiniger AS-Infusion

Schritt	Reihenfolge d. AS	der richtigen Gruppe zugeordnet Normale	Adipöse	Diabetiker
1	Histidin	2	2	3
2	+ Glutaminsäure	4	3	4
3	+ Serin	4	3	4
4	+ Glycin	4	4	4
5	+ Threonin	4	4	5
6	+ Alanin	5	4	4
7	+ Phenylalanin	5	5	5

Bei simultaner AS- und Glucoseinfusion

Schritt	Reihenfolge d. AS	der richtigen Gruppe zugeordnet Normale	Adipöse	Diabetiker
1	Valin	5	1	4
2	+ Lysin	5	3	4
3	+ Tryptophan	5	4	4
4	+ I-Leucin	4	4	4
5	+ Ornithin	4	4	4
6	+ Alanin	5	4	4
7	+ Serin	4	5	4
8	+ Methionin	4	5	5
9	+ Leucin	5	5	5

Bei Betrachtung der Maximalwerte nach alleiniger AS-Infusion ergibt sich erneut, daß 7 AS eine eindeutige Zuordnung in die drei Gruppen erlauben.

Auch liefert wiederum die AS Histidin den entscheidensten Beitrag zur Diskriminierung. Mit Kenntnis ihres Wertes lassen sich bereits 3 Diabetiker richtig ihrer Gruppe zuordnen. Eine vollständige Zuordnung der Diabetiker wird nach Kenntnis der Werte von 5 AS erreicht und zwar in der Reihenfolge Histidin, Glutaminsäure, Serin, Glycin und Threonin. In dem Spektrum von AS, die zur Diskriminierung herangezogen werden, taucht hier erstmals die AS Serin auf. Zur Zuordnung der übrigen Gruppen wird erstmalig auch Phenylalanin verwendet.

Bei gleichzeitiger AS- und Glucosezufuhr konnte eine vollständige Zurodnung aller Patienten in die richtige Gruppe erst nach der neunten AS erreicht werden, obwohl schon nach Kenntnis der ersten AS, des Valins, die fünf stoffwechselgesunden Normalgewichtigen richtig ihrer Gruppe zugeordnet wurden, und nach der dritten AS, dem Tryptophan, außer den fünf Normalgewichtigen auch vier Adipöse und vier Diabetiker eindeutig ihren Gruppen zugeordnet werden konnten. Offenbar hat sich durch die gleichzeitige AS- und Glucoseinfusion das Plasma-AS-Spektrum aber in der Weise geändert, daß sich die Gruppen "ähnlicher" geworden sind und die Gruppenzugehörigkeit schwerer zu ermitteln ist. Histidin, das bei den bisherigen Auswertungen den bedeutendsten Beitrag zur Diskriminierung lieferte, wurde hier nicht mehr berücksichtigt, ebenso wenig Threonin und α- ABS. Nunmehr wurden Iso-Leucin und Methionin zusätzlich für die richtige Zuordnung benötigt.

3.2.3. Bestimmung der AS-Transferraten

Bisher wurden bei Untersuchungen mit parenteral zugeführten AS-Lösungen die Plasmaspiegel der einzelnen AS und auch deren Ausscheidung im Harn, in Form von Rest-N-Bestimmungen, als alleinige Kriterien für die Beurteilung ihrer Utilisation im Organismus herangezogen (Lit.: 43, 44 und 47). U. Bürger et all haben in ihren Untersuchungen an Neugeborenen und Frühgeborenen aber gezeigt, daß mit der Berechnung der Transferraten einzelner AS ein weiteres, wichtiges Kriterium für deren Verhalten im Organismus gegeben ist (Lit.: 6, 7, 8, 9 und 1o).
Sie konnten zeigen, daß mit einer nach diesen Berechnungen für Neugeborene eigens zusammengesetzten AS-Lösung auch günstigere Stickstoffbilanzen erreicht werden, als dies mit anders zusammengesetzten, für Erwachsene entwickelten AS-Lösungen, der Fall war. Sie erreichten bei Neugeborenen mit ihrer AS-Lösung einen wesentlich höheren Transfer an AS pro kgKG/h.

Aus pharmakokinetischer Sicht sind grundsätzlich zwei Möglichkeiten zur Berechnung von Clearance und daraus auch von Transferraten möglich. Entweder bestimmt man die Plasma-AS-Konzentration in einem sog. "steady-state"-Zustand, oder aber zu einem bestimmten Zeitpunkt, indem die AS-Konzentration im Plasma schon wieder abnimmt, und berechnet mit Hilfe der Nüchternwerte der AS deren Clearance und daraus schließlich die Transferraten.

Auf unsere Versuchsbedingungen übertragen können wir davon ausgehen, daß schon vor Infusionsende ein "steady state" besteht, d.h., daß zwischen AS-Zufuhr und AS-Abstrom ins Gewebe ein Gleichgewicht besteht, der auch bis zum Infusionsende bestehen bleibt.

Deshalb gelten die von uns direkt nach Infusionsende gemessenen AS-Plasmawerte auch für diesen Gleichgewichtszustand und erlauben zusammen mit den AS-Nüchternwerten die Berechnung der einzelnen Transferraten.

Für die Berechnung von Clearance und Transferraten gelten nach Dost folgende Gleichungen:

$$\text{Clearance } (Cl_{AS}) = \frac{v}{y'}$$

wobei v = Infusionsgeschwindigkeit
und y' = ($y_{as\ max} - y_{as\ nüchtern}$) ist, bzw. $y' = y_1 - y_o$
Für die Transferrate gilt (Tf_{AS}):

$$Tf_{AS} = Cl_{AS} \times y_o \quad \text{daraus folgt:}$$

$$Tf_{AS} = \frac{v \times y_o}{y_1 - y_o} = \frac{v \times y_o}{y_1 - y_o} \times v(g/kg\ KG+h) =$$

$$\frac{1(AS) \times g(AS)}{h \times kgKG \times 1} \quad \text{daraus folgt:}$$

$$Tf(g/kgKG \times h) = \frac{1\ (AS) \times g(AS) \times y_o}{h \times kgKG \times 1 \quad (y_1 - y_o)}$$

$$\frac{1\ (AS)}{h \times kgKG} \times \frac{g\ (AS)}{1} \times \frac{y_o}{y_1 - y_o}$$

Nach dieser Gleichung lassen sich dann die Transferraten für jede einzelne AS errechnen.
Einzelwerte sind in den Tabellen 18 u. 19 auf den Seiten 66 und 67 aufgeführt.

3.2.3.1. Ergebnis und graphische Darstellung der Transferraten der Einzelaminosäuren

Bei Diabetikern weisen die AS Alanin, Prolin, Glycin, Serin, Cystin und Methionin nach alleiniger AS-Infusion höhere Transferraten auf als nach AS- und Glucoseinfusion. Fast gleich verhalten sich die Transferraten von Glutaminsäure und Valin. Dies trifft auch für Tyrosin, Phenylalanin, Ornithin, Lysin, Tryptophan, Histidin und Arginin zu.

Abb. 2o

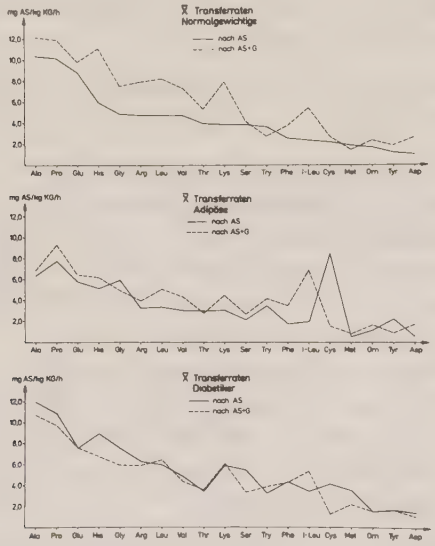


Abb. 2o: Verhalten der Transferraten der Einzel-AS nach Infusion der AS-Lösung (——) und zusammen mit Glucose (---) bei Normalgewichtigen, Adipösen und Diabetikern. Die Abb. zeigt die Mittelwerte der einzelnen AS-Transferraten (n = 5) gemessen direkt nach Absetzen der Infusion; geordnet von höchster zu niedrigster AS-Transferrate.

Auffallend ist, daß die Transferraten für die essentiellen AS Leucin und Iso-Leucin während der alleinigen AS-Infusion niedriger sind als bei gleichzeitiger Glucose-Zufuhr. Leucin und Iso-Leucin haben also als einzige der 19 AS, deren Transferraten wir berechnet haben (die Transferrate für ~~α~~- ABS konnte von uns nicht berechnet werden, da diese AS in der von uns zugeführten Lösung nicht enthalten war), unter AS- und Glucoseinfusion einen höheren AS-Transfer. Dies überrascht umso mehr, als bei Diabetikern der Gesamt-AS-Transfer nach gleichzeitiger Glucoseapplikation etwas erniedrigt ist und dieses Ergebnis uns auch aus dem Vergleich der essentiellen gegenüber den nicht-essentiellen AS verborgen blieb.

Vergleicht man die Transferraten der Adipösen mit denen der Diabetiker, ergibt sich folgendes (s. Abb. 21 u. 22):

Die Transferraten der Einzel- AS sind bei alleiniger AS-Zufuhr grundsätzlich niedriger als bei gleichzeitiger Glucoseinfusion. Eine Ausnahme bildet Cystin.
Besonders niedrig sind sowohl bei alleiniger AS-Zufuhr als auch bei Zufuhr von AS und Glucose die Transferraten von Alanin und Histidin.
Auch unter Glucosezufuhr ergeben sich für Adipöse etwas niedrigere Transferraten. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist aber weniger stark ausgeprägt.
Iso-Leucin und Asparaginsäure zeigten bei Adipösen etwas erhöhte Transferraten.

Vergleicht man die Transferraten stoffwechselgesunder Normalgewichtiger mit denen der Patienten mit Diabetes mellitus bei alleiniger AS-Infusion, so ergeben sich für Diabetiker bei fast allen AS wesentlich höhere Transferraten.

Abb. 21

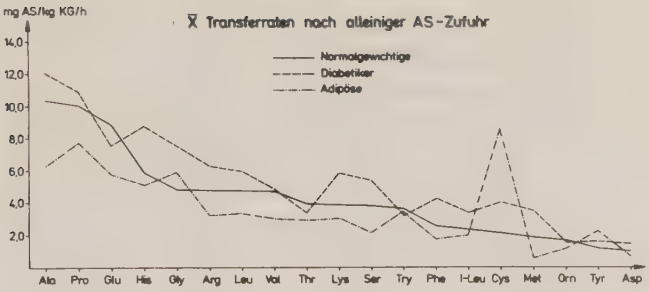


Abb. 22

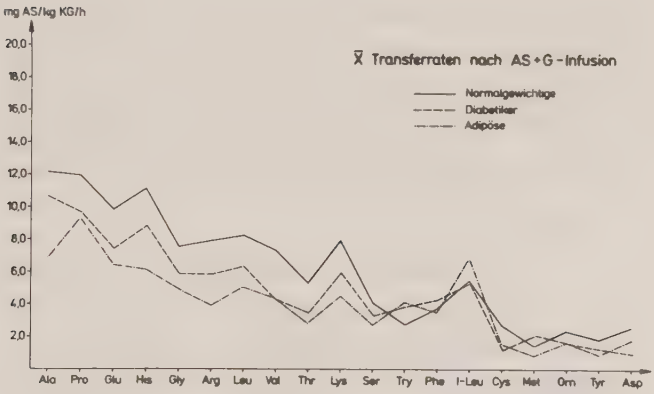


Abb. 21 und 22 zeigen in einer Graphik das Verhalten der Transferraten der Einzel-AS nach alleiniger AS-Zufuhr (Abb. 21) und nach Infusion zusammen mit Glucose (Abb. 22) für Normalgewichtige (——), Diabetiker (---) und Adipöse (-·---); geordnet von höchster zu niedrigster AS-Transferrate.

Ausnahmen bilden lediglich Serin und Threonin, die von Stoffwechselgesunden besser genutzt werden. Bei Ornithin und Valin wurden für beide Patientengruppen annähernd gleiche Transferraten beobachtet.
Unter AS- und Glucoseinfusion kehrt sich dieses Erscheinungsbild um. Nunmehr weisen normalgewichtige Stoffwechselgesunde die höchsten Transferraten für Einzel-AS auf, mit Ausnahme von Phenylalanin, Tryptophan und auch Methionin. Auch gegenüber stoffwechselgesunden Adipösen erreichten Normalgewichtige höhere Transferraten, besonders auffällig war dies aber bei gleichzeitiger Glucosegabe zu beobachten. Bei Adipösen wiesen lediglich die AS Cystin und Glycin, sowie Tyrosin etwas höhere Transferraten auf. Bei gleichzeitiger Glucosegabe erreichten dies Iso-Leucin und Tryptophan.

3.2.3.2. Ergebnis und graphische Darstellung des Gesamt-AS-Transfers

Der Gesamt-AS-Transfer läßt, wie aus Tabelle 11 und Abb. 23 deutlich hervorgeht, für die verschiedenen Versuchsgruppen unterschiedliche Ergebnisse erkennen.

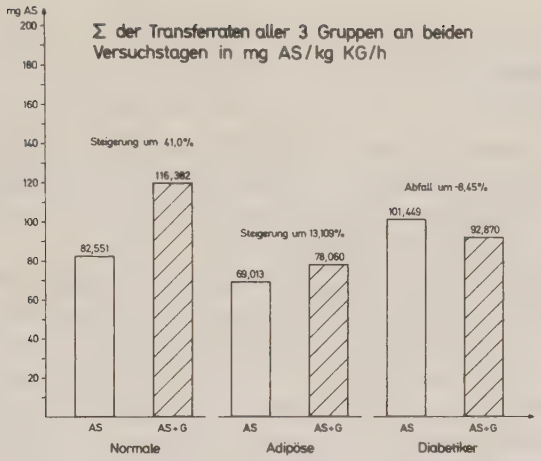
Tabelle 11)

Summe aller AS-Transferraten je Gruppe

	Normale	Adipöse	Diabetiker
nach AS-Infusion	82,55 mg	69,01 mg	101,44 mg
nach AS-Infusion zus. m. Glucose	116,38 mg	78,06 mg	92,87 mg
Differenz in mg	+ 33,8	+ 9,1	- 8,58
Differenz in %	+ 41,0	+ 13,1	- 8,45

(Angaben in mgAS/kgKG x h x 10^{-3})

Abb. 23



Nach alleiniger AS-Infusion erreichten stoffwechselgesunde Normalgewichtige einen Gesamt-AS-Transfer von 82,55 x $1o^{-3}$ AS/kgKG/h; Adipöse 69,o1 mg und Diabetiker 1o1,44 mg. Insulinpflichtige Diabetiker erreichten somit bei alleiniger AS-Infusion den höchsten Gesamt-AS-Transfer aller Gruppen.

Nach AS- und Glucosezufuhr erreichten Normalgewichtige 116,38 mg, Adipöse 78,o6 mg und Diabetiker 92,87 mg x $1o^{-3}$ AS/kgKG/h.
Stoffwechselgesunde Normalgewichtige konnten also ihren Gesamt-AS-Transfer unter zusätzlicher Glucoseinfusion um 33,8 mg steigern; das entspricht einer Zunahme von 41 %. Adipöse vermochten ihren Gesamt-AS-Transfer lediglich um 13,1 % zu steigern. Im Gegensatz dazu vermögen Patienten mit Diabetes mellitus unter Glucoseinfusion ihren Gesamt-AS-Transfer nicht zu steigern. Es wurde sogar ein leichter Abfall des Transfers um 8,45 % beobachtet.

4. Diskussion

Die parenterale Ernährung bietet auch heute noch verschiedene medizinische Probleme, obwohl sie schon seit Jahren von zahlreichen Autoren unter unterschiedlichen Fragestellungen bearbeitet wurden.
Es wurden Aminosäurelösungen, Fettemulsionen und auch Kohlehydratlösungen in unterschiedlichen Zusammensetzungen, sowohl allein als auch in Kombination infundiert.

Trotzdem ist es bis heute noch nicht gelungen, mit dieser Ernährungsform gleichgute Ergebnisse wie nach oraler Nahrungsaufnahme zu erzielen. Nach längerer parenteraler Nahrungszufuhr kommt es sehr häufig zu einer negativen Stickstoffbilanz, d.h., zum Verlust von körpereigenem Eiweiß. Die so ernährten Personen verlieren dann auch an Körpergewicht.
Teilweise hängt der Proteinverlust damit zusammen, daß unzweckmäßige, der natürlichen Ernährung nicht entsprechende As-Lösungen, infundiert wurden. Es kann dann nach der Infusion zu einer erheblichen Verschiebung der Relation der freien AS im Plasma kommen, wie das bei oraler Nahrungszufuhr nie beobachtet wird.
Da der Organismus bestrebt ist, durch seine Regelmechanismen die Konzentration aller Plasmabestandteile in physiologisch festgelegten Relationen zu halten, werden zur Ergänzung des zugeführten AS-Musters körpereigene AS herangezogen. Es muß damit zum Abbau körpereigenen Proteins kommen. Wahrscheinlich ist das der Grund, daß mit solchen Lösungen meist nur unbefriedigende Ergebnisse auf Dauer erzielt wurden.

Knauff und Mitarbeiter studierten zunächst das Verhalten der Plasma-AS an gesunden Versuchspersonen, denen sie mehrere Tage eine ausreichende und vollwertige Nahrung aus Vollei und Kartoffeln oral zuführten.
Danach wurden AS-Infusionslösungen zusammengestellt und denselben Personen über mehrere Tage hinweg infundiert. Dann sich hierbei ergebende Verschiebungen der Plasmarelation der AS wurden durch schrittweise Veränderung der AS-Zusammensetzung der Infusionslösung auszugleichen versucht, bis sich schließlich eine Lösung ergab, die die physiologische Relation der einzelnen Plasma-AS unter der Infusion nur wenig veränderte. Mit gleicher zugeführter Stickstoffmenge konnten zwar bessere Stickstoffbilanzen erzielt werden als mit den früheren Lösungen, doch war ein Verlust an körpereigenem Protein auf die Dauer nur durch ein genügendes Kalorienangebot zu verhindern.

Da durch eine weitere Veränderung in der AS-Zusammensetzung der Infusionslösung die Stickstoffbilanz nicht weiter verbessert werden konnte, verabreichten Knauff und Mitarbeiter, analog zur natürlichen oralen Ernährung, simultan zu dieser AS-Lösung andere Kalorienträger wie Glucose, Laevulose und Fettemulsionen. Hierbei kam es zu einem geringeren Anstieg der AS im Plasma, während gleichzeitig die Ausscheidung an Aminosäurestickstoff im Harn zurückging.

Am besten bewährte sich die gleichzeitige Infusion von Aminosäuren und Glucose.
Hierbei verlief der Anstieg fast aller Plasma-AS nach der Infusion am gleichmäßigsten, die normale Relation der einzelnen AS zueinander wurde am wenigsten verändert, die Ausscheidung des Aminostickstoffs im Harn blieb gering.

Weitere Untersuchungen haben dann ergeben, daß Personen mit stark unterschiedlichem Körpergewicht die zugeführten AS verschieden gut utilisieren, und zwar sowohl wenn sie allein als auch wenn sie zusammen mit Glucose zugeführt wurden (Lit.: 46).
Bei Normalgewichtigen bewirkte die gleichzeitige Glucosezufuhr eine stärkere Verbesserung der Verwertung der zugeführten AS als bei Adipösen.

Aus anderen Untersuchungen geht die Bedeutung des Insulins für die Resorption von AS in Muskel- und Fettzellen hervor(Lit.: 13 und 22).
Da die β- Zellen des Pankreas sowohl durch zugeführte AS als auch durch Glucose stimuliert werden, ist es naheliegend, die beobachteten Unterschiede in der AS-Utilisation auf eine unterschiedlich starke, reaktive Insulinausschüttung zurückzuführen (Lit.: 2o, 23, 28, 29, 4o und 62).

Insulinpflichtige Diabetiker vermögen auf eine zusätzliche Glucosezufuhr nicht wie Stoffwechselgesunde mit einer verbesserten AS-Utilisation zu reagieren. Ihre Plasma-AS verhalten sich nach einer AS-Infusion kaum anders als nach simultaner AS- und Glucoseinfusion.
Eine naheliegende Erklärung bietet die Unmöglichkeit dieser Patienten zusätzlich Insulin zu mobilisieren. Da ihnen nur eine vorher festgesetzte, von außen zugeführte Insulinmenge zur Verfügung steht, können sie nicht wie Stoffwechselgesunde mit einer Ausschüttung körpereigenen Insulins auf die zusätzliche Stimulation durch Glucose reagieren.
Die AS-Utilisation kann daher dadurch nicht begünstigt werden.
Die Glucose scheint sogar einen Teil der zugeführten Insulindosis für ihre eigene Verstoffwechselung zu beanspruchen, sodaß für die Utilisation der AS entsprechend weniger

Insulin zur Verfügung steht. Die Folge ist daher eher ein Absinken der AS-Verwertung. Dies zeigt sich im Gesamt-AS-Transfer (vgl. ABB.23)

Bekanntlich erfordert jede zusätzliche Glucosezufuhr beim Diabetiker eine Erhöhung der Insulinmenge (Lit.: 67). Offenbar scheint dies auch für den Fall zu gelten, daß Glucose auf dem Wege der Gluconeogenese aus AS vom Körper selbst gebildet wird. Wenn insulinbehandelte Diabetiker bei alleiniger AS-Infusion einen höheren AS-Gesamttransfer als stoffwechselgesunde Normalgewichtige und Adipöse aufwiesen, dann deswegen, weil die zugeführte Insulinmenge beim Fehlen anderer Nährstoffe offenbar ausreichte und die AS-Utilisation begünstigte.

Adipöse Patienten reagieren auf den Glucosezusatz zur AS-Lösung zwar noch mit einer gewissen Steigerung des Gesamt-AS-Transfers, jedoch weniger als Normalgewichtige. Daraus muß wahrscheinlich der Schluß gezogen werden, daß entweder die durch Glucose mobilisierte Insulinreserve bei Adipösen geringer ist oder aber, daß freigesetztes Insulin eine geringere Wirkung auf die AS-Utilisation erzielt (LIT.: 23, 40 und 56).

Schenk erläutert (Lit.: 67), daß bei "diabetogener" Stoffwechsellage, bzw. bei Diabetes mellitus , intrazellulär ein Glucosemangel und dadurch ein Energiemangel vorliegt. Dadurch werden dann die Syntheseleistungen der Zelle behindert, und zwar besonders die Proteinsynthese. Bei gestörter Proteinsynthese sollte eine AS-Infusion aber zu einem verstärkten Anstieg der essentiellen AS im Plasma führen. Wir konnten ein solches Verhalten in unseren Versuchen bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht beobachten.

Da bei intrazellulärem Glucosemangel vor allem die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, das Schlüsselenzym des Pentosephosphatzyklus, in ihrer Aktivität gehemmt ist, ergibt sich die Möglichkeit mit Xylit diesen Engpaß zu umgehen. Xylit hat bei Insulinmangel eine besonders gute antiketogene und eiweißsparende Wirkung (Lit.: 54 und 67). Xylit war mit 100 g/ 1000 ml Lösung in der zugeführten AS-Lösung enthalten. Möglicherweise trägt dies dazu bei, daß bei Patienten mit Diabetes mellitus nach der AS-Infusion sogar eine höhere Utilisationsrate als bei Stoffwechselgesunden erreicht wurde.
Ob eine weitere Erhöhung des Xylit-Anteils bei Diabetikern eine zusätzliche Verbesserung der AS-Utilisation bewirkt, müßte noch untersucht werden.

Wir fanden bei Diabetikern einen erhöhten Anteil ketoplastischer AS im Plasma. Dieser ist auch bei gleichzeitiger Glucosezufuhr nicht erniedrigt.
Nach bisheriger Kenntnis der Natur der diabetischen Stoffwechselstörung ist dies nicht überraschend. Bekanntlich sind die Ketonkörper bei Diabetiker häufig erhöht. Daher ist zu erwarten, daß sich auch deren Vorstufen im Blut anhäufen. Für die Fettsäuren ist dies lange bekannt.
Nach unseren Untersuchungen scheint dies auch für die ketoplastischen AS zuzutreffen, insbesondere nach einer Stoffwechselbelastung, wie es die Infusion einer relativ großen AS-Menge darstellt.

Wichtig erscheint uns im weiteren Zusammenhang auch die Frage, wie weit es nach einer AS- bzw. einer Glucoseinfusion zu einer reaktiven Glukagonausschüttung aus dem Pankreas kommt und welchen Einfluß diese auf die Stoffwechsellage hat, insbesondere beim Diabetiker.

Nach Infusion von Alanin (o,15 g/kg KG) konnten Wise et all (Lit.: 78) bei Stoffwechselgesunden einen beständigen Anstieg der Glukagonkonzentration im Plasma feststellen. Bei normalgewichtigen und bei übergewichtigen Diabetikern ergab sich eine vermehrte Glukagonausschüttung. Auch Unger et all (Lit.: 71) erreichten durch eine Arginin-Infusion einen Anstieg der Glukagon-Konzentration im Plasma. Bei Diabetikern fiel dieser höher aus als bei Normalpersonen und wird durch eine Stimulation der β- Zellen begründet.

Vergleicht man das Verhalten der Plasma-AS nach Infusion von AS und Glucose bei unseren Adipösen mit dem der stoffwechselgesunden Normalgewichtigen und Diabetiker, dann scheinen sich die Adipösen am ehesten "diabetesähnlich" zu verhalten. Sie reagieren auf die zusätzliche Glucosezufuhr in wesentlich geringerem Ausmaß als Normalgewichtige. Sie nähern sich damit dem Verhalten der Diabetiker. Dies könnte mit der oben diskutierten Beobachtung einer verstärkten Glukagonausschüttung im Einklang stehen (Lit.: 79 und 8o).

Aus anderen Untersuchungen ergibt sich ferner, daß Adipositas häufig mit einer Hyperglukagonaemie einhergeht und daß daraus ein diabetesähnliches Verhalten resultieren kann (lit.: 59).
Aufgrund anderer Literaturhinweise (1,2, 21, 24, 52, 57, 58, 71, 72, 73, 74) kann man wahrscheinlich auch bei unseren Diabetikern davon ausgehen, daß zum Insulimangel ein erhöhter Glukagonspiegel hinzukommt. Ob die von uns beobachteten Veränderungen im AS-Stoffwechsel eher auf den Insulinmangel oder möglicherweise auf eine veränderte Glukagonausschüttung zurückgehen, wäre in weiteren Untersuchungen abzuklären.

Bei gemeinsamer Betrachtung der Nüchtern- und der Maximalwerte aller AS unserer Patienten ergibt sich die Möglichkeit, jedes bestimmte Individuum allein aufgrund seiner Plasma-AS-Werte seiner Gruppe zuzuordnen.
Unsere Diskriminanzanalyse bestätigt also, daß sich unsere drei Patientengruppen sowohl in ihrer Nüchtern-AS-Utilisation als auch vor allem nach Infusion der AS-Lösung, bzw. von AS und Glucose, unterschiedlich verhalten.

Wesentlich ist in dem statistischen Verfahren, mittels welcher Merkmale (AS) die Zuordnung in die jeweilige Gruppe getroffen wurde.
In den Tabellen 9 und 1o sind die AS aufgeführt, die einen Beitrag zur Diskriminierung liefern. Grundsätzlich haben die ersten fünf AS die größte Bedeutung und sie nimmt in der Reihenfolge mit jeder weiteren AS sehr schnell ab.
Offenbar kam dem Histidin sowohl in den Nüchternwerten als auch in den Maximalwerten nach der AS-Infusion eine entscheidende Rolle für die Gruppenzuordnung zu.
Die Plasmawerte des Histidins verhielten sich derart gruppenspezifisch, daß allein aus ihrer Kenntnis schon eine wesentliche Zuordnung in Gruppen resultierte.
Einen weiteren wesentlichen Beitrag lieferte auch Threonin.

Das Verfahren der Diskriminanzanalyse könnte somit die Möglichkeit bieten, aus Kenntnis der Plasma-AS-Werte eines Patienten, ihn gemäß seiner spezifischen Stoffwechsellage zu klassifizieren.
Ob es darüberhinaus auch zu diagnostischen Zwecken verwendbar ist, müßte in weiteren Untersuchungen auch an anderen Patientengruppen geprüft werden.

5. Zusammenfassung

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde das Verhalten ihrer Plasma-AS nach alleiniger Infusion von freien AS als auch nach simultaner Infusion zusammen mit Glucose an zwei aufeinanderfolgenden Versuchstagen untersucht. Eine Gruppe von Stoffwechselgesunden und Adipösen wurden als Vergleichsgruppen in die Untersuchung miteinbezogen.

Zur Bestimmung der Plasma-AS wurden jeweils vier Vollblutproben zum Zeitpunkt n = nüchtern vor Infusionsbeginn, direkt bei Beendigung der vierstündigen Infusion, sowie eine Stunde und drei Stunden nach Infusionsende entnommen und quantitativ mittels eines Auto-Analysers bestimmt. Die ermittelten Plasma-AS-Werte bilden die Grundlage der nachfolgenden Ergebnisse:

1. Nach Infusion einer AS-Lösung zeigte das Verhalten der Plasma-AS bei Patienten mit Diabetes mellitus Unterschiede zu dem von stoffwechselgesunden Normalgewichtigen und Adipösen. Obwohl wir bei der Betrachtung der Einzel-AS und bei ihrer graphischen Darstellung noch keine eindeutige Zuordnung feststellen konnten, war dies mit Hilfe von statistischen Verfahren und nach Berechnung der AS-Transferraten eindeutig möglich.

   a) Nach Infusion einer AS-Lösung war bei Diabetikern der Anstieg der Plasma-AS-Werte deutlich geringer als bei Stoffwechselgesunden.

   b) Der Abfall vom Infusionsende bis hin zum Wert nach einer Stunde verlief in ähnlichem Ausmaß wie bei Stoffwechselgesunden.

c) Drei Stunden nach Infusionsende wurden bei zehn von zwanzig AS die Nüchternwerte deutlich unterschritten.

2. Insulinbehandelte Diabetiker vermögen auf eine die Insulinausschüttung stimulierende zusätzliche Glucosegabe zur AS-Infusion nicht in gleicher Weise wie Stoffwechselgesunde zu reagieren.
   a) Der Anstieg der Plasma-AS erfolgt in annähernd gleichem Ausmaß wie bei alleiniger AS-Infusion, bzw. er ist sogar leicht erhöht.
   b) Auch eine und drei Stunden nach Infusionsende zeigen die Plasma-AS-Werte ein ähnliches Verhalten wie bei alleiniger AS-Zufuhr.

3. Diabetiker zeigen bei der Utilisation einer allein infundierten AS-Lösung in Abhängigkeit vom Körpergewicht nicht das gleiche Verhalten wie Stoffwechselgesunde. Auch bei simultaner Zufuhr von AS und Glucose vermögen sie nicht wie stoffwechselgesunde Normalgewichtige und Adipöse ihre Utilisationsrate in Abhängigkeit vom Körpergewicht, zu steigern.

4. Insulinbehandelte Diabetiker vermögen auch nicht unter simultaner AS- und Glucoseinfusion essentielle AS verstärkt zu utilisieren. Es ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied zum Verhalten bei alleiniger AS-Infusion. Der bei diesen Patienten ohnehin erhöhte Anteil ketoplastischer AS bleibt ebenfalls bestehen. Bei Stoffwechselgesunden nimmt der prozentuale Anteil ketoplastischer AS unter Glucosezufuhr dagegen ab.

5. Durch das statistische Verfahren der Diskriminanzanalyse ist die Möglichkeit gegeben, allein aus der Kenntnis der Plasma-AS-Werte einer Versuchsperson, eine eindeutige Zuordnung in die entsprechenden Patientengruppen stoffwechselgesunder Normalgewichtiger, Adipöser und Diabetiker vorzunehmen.

6. Bei Patienten mit Diabetes mellitus zeigen die Transferraten der einzelnen AS das gleiche unterschiedliche Verhalten zu Stoffwechselgesunden. Unsere bisherigen Ergebnisse werden dadurch eindeutig bestätigt.

7. Ergebnisse und graphische Darstellung des Gesamt-AS-Transfers darf als ein charakteristisches Bild zur Beschreibung der Stoffwechsellage von insulinpflichtigen Diabetikern, stoffwechselgesunden Normalpersonen und Adipösen angesehen werden.

8. Die parenterale Ernährung mit der von uns verwendeten Lösung (Aminoplasmal LX 1o) scheint auch für Patienten mit Diabetes mellitus eine gut geeignete Infusionslösung darzustellen.
   Bei alleiniger Infusion der AS-Lösung kann bei Diabetikern sogar ein etwas erhöhter Gesamt-AS-Transfer erreicht werden, als bei Stoffwechselgesunden.

   Insulinbehandelte Diabetiker vermögen nicht wie Stoffwechselgesunde eine zusätzliche Glucosezufuhr zur AS-Infusion mit einer verstärkten Utilisation der zugeführten AS-Lösung zu beantworten. Es kommt daher zu einem Abfall des Gesamt-AS-Transfers.

7. Tabellen und Abbildungen

Tabelle[12])

Diabetiker 1. Versuchstag

Mittelwerte = $\bar{X}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

Aminosäure	nüchtern	dir. n.Inf.	1h n.Inf.	3h n.Inf.
1 Asparagins.	42.8o	136.32	5o.48	39.oo
2 Threonin	1oo.6o	282.82	142.72	99.78
3 Serin	84.76	171.52	99.32	82.68
4 Glutamins.	444.12	7o6.74	544.6o	399.98
5 Prolin	389.84	89o.86	67o.38	391.44
6 Glycin	219.16	673.58	295.28	239.16
7 Alanin	292.12	961.7o	51o.84	348.o8
8 α-ABS	33.14	97.5o	64.96	49.7o
9 Valin	251.o4	613.54	391.46	146.78
1o Cystin	96.54	92.36	6o.o4	48.2o
11 Methionin	18.2o	162.77	76.1o	27.35
12 Isoleucin	84.o4	311.32	122.62	55.62
13 Leucin	142.18	541.74	236.82	1o8.98
14 Tyrosin	63.6o	84.92	58.o5	49.1o
15 Phenylalanin	132.4o	468.5o	25o.5o	146.35
16 Ornithin	67.14	351.9o	215.48	1o9.22
17 Lysin	89.64	3o6.1o	131.2o	89.2o
18 Histidin	2oo.3o	421.42	193.4o	136.16
19 Tryptophan	13.2o	22.2o	23.6o	----
2o Arginin	1o6.64	454.o4	179.72	1o5.7o

Tabelle 13)

Diabetiker 2. Versuchstag

Mittelwerte = $\bar{X}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

Aminosäure	nüchtern	dir. n.Inf.	1h n.Inf.	3h n.Inf.
1 Asparagins.	47.76	133.94	52.92	51.04
2 Threonin	102.00	283.46	120.92	97.00
3 Serin	99.26	180.96	88.46	81.84
4 Glutamins.	560.30	778.10	513.10	406.66
5 Prolin	410.30	1063.78	648.16	433.48
6 Glycin	222.90	700.54	264.02	222.02
7 Alanin	342.52	1058.62	546.70	394.62
8 α-ABS	46.62	84.42	58.76	44.06
9 Valin	265.52	638.16	372.70	230.74
10 Cystin	61.10	155.64	72.00	50.08
11 Methionin	21.65	141.30	67.60	36.83
12 Iso-Leucin	86.32	319.02	103.50	52.10
13 Leucin	157.42	580.78	198.08	96.14
14 Tyrosin	60.72	98.80	62.25	46.68
15 Phenylalanin	138.80	509.84	310.60	149.94
16 Ornithin	81.08	368.04	213.16	92.60
17 Lysin	110.64	337.14	146.20	93.20
18 Histidin	236.80	475.62	237.88	134.84
19 Tryptophan	16.40	19.00	20.90	----
20 Arginin	122.12	476.52	184.64	101.40

Tabelle14)

Normalgewichtige 1. Versuchstag

Mittelwerte = $\bar{X}$ aller Personen einer Gruppe in mikro Mol/l

Aminosäure	nüchtern	dir. n.Inf.	1h n.Inf.	3h n.Inf.
1 Asparagins.	54.4o	221.6o	71.12	46.66
2 Threonin	147.34	426.38	242.22	149.1o
3 Serin	1o3.88	241.5o	146.76	92.96
4 Glutamins.	532.24	727.6o	625.94	511.46
5 Prolin	454.54	1o38.4o	797.2o	457.5o
6 Glycin	198.o2	9o1.83	336.16	226.44
7 Alanin	331.34	14o1.5o	574.58	357.78
8 α-ABS	31.62	62.36	51.8o	33.o2
9 Valin	215.66	592.58	35o.5o	247.62
1o Cystin	6o.4o	41.oo	27.32	43.8o
11 Methionin	35.72	24o.7o	83.o4	37.32
12 Iso-Leucin	62.58	355.7o	95.26	5o.94
13 Leucin	14o.94	649.96	2o6.26	118.84
14 Tyrosin	56.62	132.78	78.7o	49.34
15 Phenylalanin	114.34	6o7.94	2o8.88	14o.64
16 Ornithin	79.46	394.o4	169.78	96.56
17 Lysin	1o5.o6	539.84	2oo.24	127.54
18 Histidin	184.3o	559.5o	216.32	137.8o
19 Tryptophan	27.16	29.o6	25.9o	17.oo
2o Arginin	122.1o	626.28	195.5o	116.58

Tabelle 15)

Normalgewichtige 2. Versuchstag

Mittelwerte = $\bar{X}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

Aminosäure	nüchtern	dir. n.Inf.	1h n.Inf.	3h n.Inf.
1 Asparagins.	6o.6o	1o1.46	52.o6	5o.86
2 Threonin	129.34	266.36	142.12	154.76
3 Serin	96.22	15o.36	77.68	1oo.4o
4 Glutamins.	48o.34	56o.1o	387. o8	48o.26
5 Prolin	41o.1o	786.86	5o3.o2	55o.44
6 Glycin	217.8o	6o1.5o	233.66	237.56
7 Alanin	292.62	939.66	467.84	425.22
8 α-ABS	33.3o	44.44	31.56	34.72
9 Valin	193.78	34o.72	199.62	2o2.7o
1o Cystin	88.52	22.48	28.o4	44.2o
11 Methionin	17.28	113.4o	56.14	18.94
12 Iso-Leucin	58.42	147.64	48.24	39.74
13 Leucin	1o2.76	28o.48	93.88	95.44
14 Tyrosin	42.74	112.o8	42.34	38.28
15 Phenylalanin	1o1.34	366.32	159.4o	111.1o
16 Ornithin	63.98	299.7o	121.72	88.16
17 Lysin	1o6.6o	277.5o	138.2o	125.52
18 Histidin	131.84	3oo.2o	141.54	145.46
19 Tryptophan	18.52	26.48	15.34	17.o8
2o Arginin	1oo.34	327.94	13o.48	129.7o

Tabelle16)

Adipöse 1. Versuchstag

Mittelwerte = $\bar{X}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

Aminosäure	nüchtern	dir. n.Inf.	1h n.Inf.	3h n.Inf.
1 Asparagins.	47.58	422.98	66.5o	39.98
2 Threonin	117,54	652.52	193.46	1o1.74
3 Serin	84.76	354.1o	1o6.96	63.56
4 Glutamins.	527.22	1231,18	667.92	411.o8
5 Prolin	418.o4	1365.66	1o58.32	44o.84
6 Glycin	221.94	1718.44	35o.14	19o.88
7 Alanin	278.76	2631.92	592.54	3o5.22
8 α-ABS	41.76	97.54	66.o2	54.72
9 Valin	214.74	1ooo.14	419.84	236.o4
1o Cystin	99.26	65.28	67.38	33.98
11 Methionin	16.6o	358.3o	87.54	32.44
12.Iso-Leucin	67.32	588.7o	139.28	54.54
13 Leucin	127.88	1o81.68	274.o8	121.32
14 Tyrosin	41.o6	157.46	82.72	24.9o
15 Phenylalanin	131.4o	895.28	324.32	121.32
16 Ornithin	66.64	533.28	255.26	96.22
17 Lysin	92.14	789.94	193.26	9o.88
18 Histidin	163.3o	57o.o2	252.42	119.12
19 Tryptophan	38.62	54.54	33.78	27.16
2o Arginin	94.54	1o62.86	18o.o2	96.18

Tabelle 17)

Adipöse 2. Versuchstag

Mittelwerte = $\bar{X}$ aller Personen dieser Gruppe in mikro Mol/l

Aminosäure	nüchtern	dir. n.Inf.	1h n.Inf.	3h n.Inf.
1 Asparagins.	44.88	152.18	57.24	41.72
2 Threonin	94.8o	346.48	1o9.98	115.76
3 Serin	84.o6	2o3.32	7o.26	71.3o
4 Glutamins.	494.42	989.44	42o.26	458.82
5 Prolin	381.42	966.3o	536.44	468.78
6 Glycin	211.7o	875,46	239.86	247.78
7 Alanin	291.5o	1362.38	4o5.o8	436.7o
8 α-ABS	44.76	75.9o	51.oo	47.64
9 Valin	191.66	563.34	2o8.4o	187.84
1o Cystin	83.88	124.48	48.96	56.6o
11 Methionin	25.54	152.56	51.78	32.5o
12 Iso-Leucin	59.6o	215.7o	54.54	35.88
13 Leucin	1o6.46	517.22	119.52	74.9o
14 Tyrosin	33.94	1o3.o4	46.44	4o.88
15 Phenylalanin	9o.74	385.oo	152.86	87.14
16 Ornithin	69.96	343.32	138.o8	87.9o
17 Lysin	1o2.8o	422.66	143.5o	1o5.2o
18 Histidin	171.48	5o9.42	168.78	129.oo
19 Tryptophan	34.42	39.o8	24.92	22.66
2o Arginin	9o.16	529.64	142.38	1oo.6o

Tabelle 18)

$\bar{X}$ der Einzel-AS-Transferraten 1. Versuchstag

$\bar{X}$ = Mittelwerte der Kollektive in mg $1o^{-3}$ AS/kg KG/h

Aminosäure	Koll.Normale	Koll.Adipöse	Koll.Diabetiker
Asparaginsäure	o.9954798	o.6461834	1.4824605
Serin	3.9716409	2.9651373	5.3963207
Threonin	3.8639162	2.1232015	3.3778098
Glutaminsäure	8.8677071	5.7970373	7.5053953
Prolin	1o.162669	7.7019662	1o.815248
Glycin	4.8738985	5.938162	7.525652
Alanin	1o.389508	6.3050196	11.966485
Valin	4.7315572	3.0117726	4.8621393
Cystin	2.1467328 1)	8.5040766	4.043125
Methionin	1.8449947	o.594981	3.516817
Iso-Leucin	2.3477221	1.9945628	3.4093816
Leucin	4.7617999	3.3721252	5.9682885
Tyrosin	1.155944	2.2490085 1)	1.613344 1)
Phenylalanin	2.5532649	1.775871 1)	4.244472 1)
Ornithin	1.6464338	1.1553362	1.5472834
Lysin	3.8958622	3.0315238	5.8529726
Histidin	5.9360543	5.1165469	8.7423478
Tryptophan	3.6385708	3.4666707	3.2895429 1)
Arginin	4.7681934	3.2633386	6.289031

1) bedeutet geringere Anzahl von Meßwerten

Die Transferrate für die AS α-ABS konnte nicht errechnet werden, da diese AS in der von uns infundierten AS-Lösung nicht enthalten ist.

Tabelle 19)

$\bar{X}$ der Einzel-AS-Transferraten 2. Versuchstag

$\bar{X}$ = Mittelwerte der Kollektive in mgx $1o^{-3}$ AS/kgKG/h

Aminosäure	Koll.Normale	Koll.Adipöse	Koll.Diabetiker
Asparaginsäure	2.5786992	1.7943265	1.o353279
Threonin	5.3333152	2.851443	3.5116427
Serin	4.116652	2.768o65	3.3515363
Glutaminsäure	9.878344	6.4366222	7.4475o56
Prolin	11.92oo84	9.3255859	9.6952131
Glycin	7.5679671	4.91oo487	5.896o244
Alanin	12.128771	6.8333o95	1o.664173
Valin	7.3565959	4.3376677	4.3o6o146
Cystin	2.7o61254 1)	1.5798835	1.2314756
Methionin	1.4411512 1)	o.8672579	2.1749686
Iso-Leucin	5.499764	6.9367o1	5.3418576
Leucin	8.2689729	5.o944536	6.3515o78
Tyrosin	1.81o5o7	o.9o3o687 1)	1.3162472 1)
Phenylalanin	3.7o7o169	3.5277917 1)	4.3322123
Ornithin	2.3o96939	1.o7o49o1	1.5855o57
Lysin	7.9699425	4.5216363	6.o139239
Histidin	11.11757	6.174276	8.843843
Tryptophan	2.7551192 1)	4.1731883	3.8734357 1)
Arginin	7.9162906	3.9536537	5.8982757 1)

1) bedeutet geringere Anzahl von Meßwerten

Die Transferrate für die α-ABS konnte nicht errechnet werden, da diese AS in der von uns infundierten AS-Lösung nicht enthalten ist.

Tabelle 20)

AS	n	$\bar{X}$	S	$S\bar{X}$	$S\bar{X}$ in %
Asp	9	1.1238	0.1760	0.0586	5.2
Thr	8	1.0607	0.0715	0.0252	2.4
Ser	12	0.8265	0.1754	0.0506	6.1
Glu	14	1.0616	0.1111	0.0296	1.8
Pro	11	11.2643	1.2922	0.3896	3.5
Gly	14	0.9999	0.1309	0.0349	3.2
Ala	13	1.0881	0.0800	0.0221	2.0
-ABS	13	1.3259	0.1054	0.0292	2.2
Val	12	1.0790	0.0450	0.0129	1.2
Cys	12	1.7758	0.0990	0.0285	1.6
Met	15	1.0099	0.0750	0.0193	1.9
I-Leu	15	1.0542	0.0579	0.0149	1.4
Leu	15	1.0087	0.0915	0.0236	2.3
Tyr	13	1.0350	0.1550	0.0429	4.1
Phe	8	2.4207	0.2600	0.0916	3.8
Orn	14	0.8823	0.0570	0.0152	1.8
Lys	14	1.2866	0.1300	0.0347	2.7
His	14	0.8989	0.1065	0.0284	3.2
Try	10	2.3655	0.1432	0.0542	1.9
Arg	9	1.2180	0.1518	0.0506	4.2

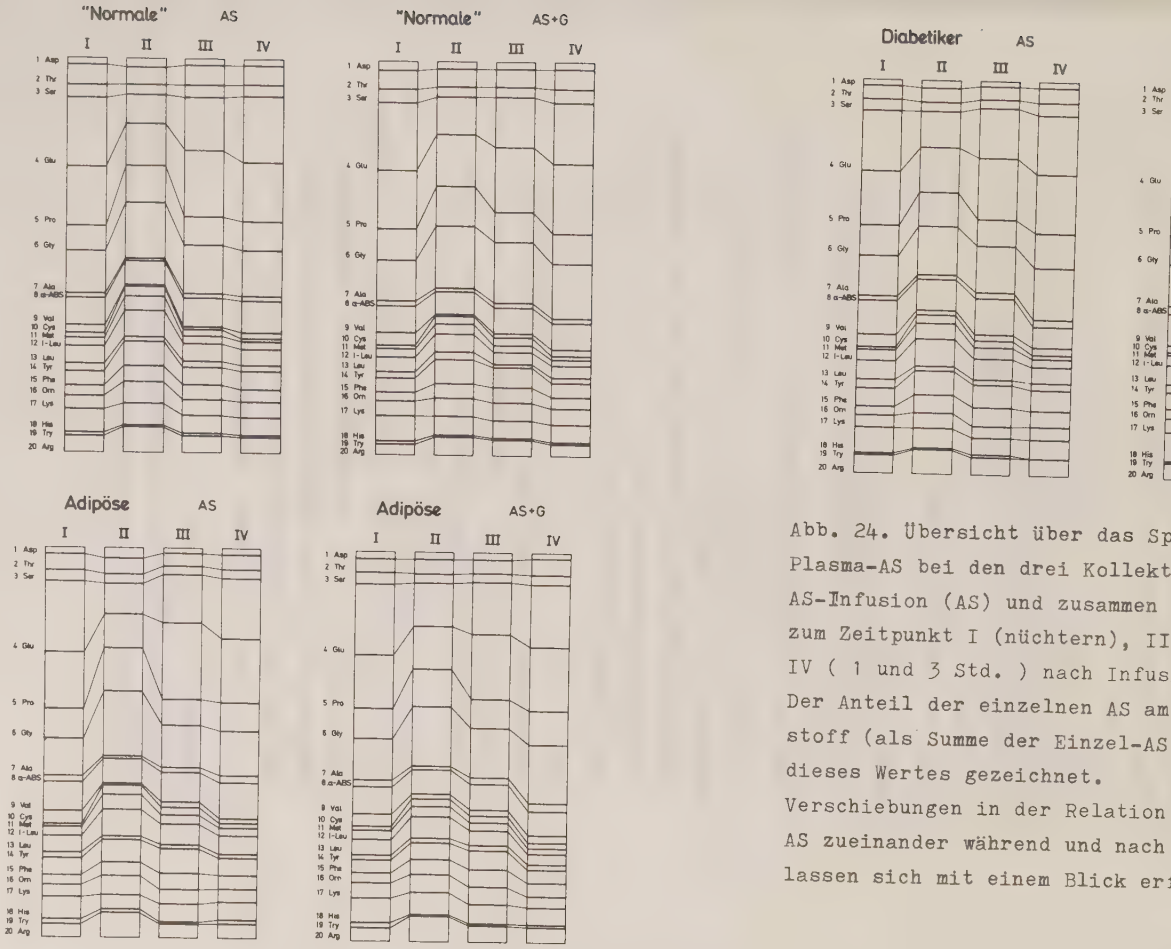


Abb. 24. Übersicht über das Spektrum der freien Plasma-AS bei den drei Kollektiven nach alleiniger AS-Infusion (AS) und zusammen mit Glucose (AS+G) ; zum Zeitpunkt I (nüchtern), II (direkt), III und IV (1 und 3 Std.) nach Infusion der AS-Lsg. Der Anteil der einzelnen AS am Gesamt-Aminostickstoff (als Summe der Einzel-AS) ist in Prozent dieses Wertes gezeichnet.
Verschiebungen in der Relation der verschiedenen AS zueinander während und nach der Infusion lassen sich mit einem Blick erfassen.

7. Literaturverzeichnis

1. AGUILAR-PARADA,E. ; EISENTRAUT, A.M. u. UNGER, R.H.:
Pancreatik glucagon secretion in normal and diabetic subjects
Amer. J. Med. Sci. 257:415, 1969

2. AGUILAR-PARADA,E. ; EISENTRAUT, A.M. u. UNGER, R.H.:
Effects of starvation on plasma pancreatic glucagon in normal man
Diab. 18 : 717-723 , 1969

3. BÄSSLER, K.H. :
Die Bedeutung der Brennstoffzufuhr für die Körperfunktionen
Zeitschr. für Ernährungswissenschaft Bd. 11,Heft 3,1972

4. BLACKBURN, G.L. ; FLATT, J.P. ; CLOWES, G.H.A. ; ODONNEL, T.F. u. HENSLE, T.E. :
Protein sparing therapy during periods of starvation with sepsis or trauma
Amer. Surg. 177 : 588 - 594 , 1973

5. BODE, J.CH.:
Stoffwechselstörungen durch intravenöse Gabe von Fruktose oder Sorbit
Internist 14 : 335-336 , 1973

6. BÜRGER, U. ; WOLF, H. :
Untersuchungen über die Verwertung parenteral zugeführter Aminosäuren bei Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen. 1.Die freien AS im Serum von Frühgeborenen und hypotrophen NG.
Z. Kinderheilkunde 120 : 29-36 , 1975

7. BÜRGER, U. ; WOLF, H. :
2.Bestimmung der Eliminationshalbwertzeit,Eliminationskonstanten, Transfer und Clearance der AS nach Kurz-

infusion eines Gemisches aus L-Aminosäuren.
Z. Kinderheilk. 120 : 87-99, 1975

8. BÜRGER, U. ; WOLF, H. :
3.Zusammenstellung einer AS-Lösung nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten
Europ. J. Pediat. 122 : 169-175, 1976

9. BÜRGER, U. ; WOLF, H. :
4.Blutspiegelkontrollen während der Infusion einer nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten zusammengesetzten Aminosäurelösung.
Europ. J. Pediat. 123 : 43-50, 1976

10. BÜRGER, U. :
Persönliche Mitteilungen über die Berechnung von AS-Transferraten nach parenteraler AS-Zufuhr 1976

11. CHAUSSAIN, J.L. ; GEORGES, P. ; OLIVE, G. ;JOB, J.C. :
Effect of 24 hour fast in obese children
Biomed (Express) 25 : 299-302, 1976

12. CHAN, J.C.M. ; CHAIMOVITZ, C. ; REBECCA, S.W. :
Acidity, osmolality, electrolyte, and amino acid concentration of casein-hydrolysate and synthetic amino acid solutions
Clin. Biochem. 6 : 46-52, 1973

13. CROFFORD, O.B. ; MINEMURA, T. ; LACY, W.W. :
Effect of insulin on the transport and metabolism of amino acids in isolatet fat cells
Horm. Metab. Research 2 : Suppl. : 120-124, 1970

14. DAS, J.B. ; FILLER, R.M. :
Amino acid utilisation during parenteral nutrition in the surgical neonate
J. of Ped. Surg. Vol. 8 , Nr.5 , 1973

15. DECKNER, K. ; BRAND,K. ; KOFRANY, E. :
Untersuchungen über die Verträglichkeit und biologische Wertigkeit von parenteral verabreichten Aminosäuren
Kli. Wschr. 48 : 795 , 1970

16. DOBERSKY, P. ; DOBERSKA, M. :
Die wichtigsten Probleme der parenteralen und peroralen Ernährungsrehabilitation in der inneren Medizin und in der Chirugie
Zschr. für Ernährungswissensch. Suppl. 13: 1-11, 1972

17. DUDRICK, S.J. ; MACFADYEN, B.v. ; BUREN, C.T.v. ; RUBERG, R.L. ; MAYNARD, A.T. :
Parenteral hyperalimentation. Metabolic problems and solutions
Anales of Surgery Vol. 176, Nr. 3 : 259-264, 1972

18. DUDRICK, S.J. ; WILMORE, D.W. ; VARS, H.M. :
Longterm total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance
Surg. 64 : 134-142, 1973

19. FEKL, W. :
Aminosäuren in der parenteralen Ernährung
Zschr. für Ernährungswissensch. 13 : 16-27, 1972

20. FAJANS, S.S. ; FLOYD, J.C.;KNOPF, R.F.; CONN, J.W. :
Effect of amino acids and proteins on insulin secretion in man
Rec. Progr. Hormon. Res. 23 : 617, 1967

21. FEHLIG, P.; MARLISS, E.; POCEFSKY, I.; CAHILL, G.F. :
Amino acid metabolism in the regulation of gluconeogenesis in man
Amer. J. Clin. Nutr. 23 : 986, 1970

22. FEHLIG, P. ; WAHREN, J. :
Influence of endogenous insulin secretion on splanchnic glucose and amino acid metabolism
J. Clin. Invest. 50 : 1702, 1971

23. FEHLIG, P. ; MARLISS, E. ; CAHILL, G.F. :
Plasma amino acid levels and insulin secretion
in obesity
N. Engl. J. Med. 281 : 811, 1969

24. FEHLIG, P. ; POCEFSKY, T. ; MARLISS, E. ; CAHILL, G.F. :
Alanin, key role in gluconeogenesis
Science 167 : 1003, 1970

25. FEHLIG, P. ; MARLISS, E. :
The glygenic response to arginin in man
Diab. 21 : 308-310, 1972

26. FEHLIG, P. ; MARLISS, E. ; OWEN,O.E. ; CAHILL, G.F. :
Blood glucose and gluconeogenesis in fasting man
Arch. Intern. Med. 123 : 293, 1969

27. FEHLIG, P. ; OWEN, O.E. ; WAHREN, J. ; CAHILL, G.F. :
Amino acid metabolism during prolonged starvation
J. Clin. Invest. 48 : 584, 1969

28. FEHLIG, P. :
Interaction of Insulin and amino acid metabolism in
the regulation of glukoneogenesis
Isr. J. Med. 8 : 262-270, 1972

29. FLOYD, J.C. ; FAYANS, S.S. ; CONN, J.W. ; KNOPF, R.F. :
Stimulation of insulin secretion by amino acids
J. of Clin. Invest. Vol. 45 : No. 9, 1966

30. FRASSO, G.S.; MESSINE, A. ; VIGO, D.R. ; REITANO, G. :
Insulin secretion in the premature infant
Diab. Vol 22 : No. 5, 1973

31. FÜRST, P. ; JOSEPHSON, B. ; PHILIPSON, B. :
Introduction of ^{15}N into proteins of the rat
Biochem. J. 129 : 12 , 1972

32. FÜRST, P. ; JOSEPHSON, B. ; PHILIPSON, B. :
The effect on the nitrogen balance of the ratio essential/
nonessential amino acids in intravenously infused solutions
Scand. j. Clin. Lab. Invest. 26 : 319-326, 1970

33. GIORDANO, C. ; PHILLIPE et all :
Utilisation of ketoacid analogues and Phenylalanine in healthy and uraemia
The Lancet Jan. 22 : 178- 182, 1972

34. GREY, N. ; KIPINGS, D.M. :
Effect of diet composition on the hyperinsulinaemia of obesity
N. Engl. J. Med. 285 : 827- 831, 1971

35. HEIRD, W.C. ; DELL, R.B. ; DRISCOLL, J.M. ; GREBIN, B. ; WINTERS, R.W. : Metabolic acidosis resulting from intravenous alimentation mixtures containing synthetic amino acids
The New Engl. J. of Med. Vol. 287 : No. 9 , 1972

36. HOOVER, H.C. ; GRANT, J.P. ; GORSCHBOTH, C. ; KETCHAM, A.S. :
Nitrogen sparing intravenous fluids in postoperative patients
The New Engl. J. of Med. Vol. 172-175, 1975

37. ITALLIE, T.B. v. ; CAMPBELL, R.G. :
Multidisciplinary approach to the problem of obesity
J. of Amer. Diet. Ass. 61 : 385- 390, 1972

38. JAMES, L.B. ;
The addition of a dual-column system of amino acid analysis to the Technicon Autoanalyser
Lab. Pract. 21 : 639- 642, 1972

39. JÜRGENS, P. ; DOLIF, D. :
Die Bedeutung nichtessentieller AS für den Stickstoffhaushalt des Menschen unter parenteraler Ernährung
Klin. Wschr. 46 Jahrg. Heft 3 : 131-143, 1968

40. KAPLAN, M.L. ; GRODSKY and FORSHAM, P.H. :
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay
Diab. 12 : 197 , 1965

41. KAPLAN, M.L. ; LEVEILLE, G.H. :
Calorigenic response in obese and nonobese women
Amer. J. Clin. Nutr. 29 : 1108-1113, 1976

42. KELMAN, L. ; SAUNDERS, S.J. ; WICHT, S. ; FRITH, L. ; CORRIGALL,A. ; KIRSCH, R.E. ; TERBLANCHE, J. :
The effect of amino acids on albumin synthesis by the isolatet perfused rat liver
Biochem. J. 129 : 805-809, 1972

43. Knauff, H.G. ; SEYBOLD, D. ; KANTERS, A. :
Freie Plasmaaminosäuren und Blutammoniak nach peroraler Proteinzufuhr. Untersuchungen bei Gesunden und bei Patienten mit Leberzirrhose
Klin. Wschr. 43 : 382, 1965

44. KNAUFF, H.G. ; MAYER, G. ; DRÜCKE,F. :
Studien zur Verwertung parenteral zugeführter AS-Lösungen
Klin. Wschr. 44. Jahrg. heft 15 : 929-943, 1966

45. KNAUFF, H.G. ; SCHABERT, P. :
Zur quantitativen AS-Bestimmung in Körperflüssugkeiten und Organextrakten nach Eluationschromatographie an Ionenaustauschersäulen mit automatischer Registrierung der Ergebnisse
Klin. Wschr. 38 Jahrg. Heft 23 : 1206-1212, 1960

46. KOCH, K.W. :
Die Plasmaaminosaüren nach einer AS und Glucoseinfusion bei normalgewichtigen, kachektischen und Adipösen Versuchspersonen
Inaugural-Dissertation im Druck 1978

47. MAYER, G.; KNAUFF, H.G.; MILLER, B.; SCHMIDT, H.; STAIB, I.:
Beeinflußbarkeit der Stickstoffbilanz durch eine verschiedene Zusammensetzung parenteral verabreichter Aminosäurelösungen bei Frischoperierten
Klin. Wschr. 47, 1275 - 1279, 1969

48. MILLER, B.; KNAUFF, H.G.; BAUTZ, G.:
Über den Einfluß verschiedener Kalorienträger (Glucose, Fructose, Fett) auf die Utilisation parenteral zugeführter Aminosäuren
Res. exp. Med. 162: 243 - 256, 1974

49. MILLER, B. ; KNAUFF, H.G. ; MAYER, G. ; SCHOLL, W. :
Das Verhalten der Plasma-AS bei parenteraler Ernährung mit verschiedenen AS-Lösungen
Res. exp. Med. 162 : 109-124, 1974

50. MÜLLER, W.A. ; FALOONA, G.R. ; UNGER, R.H. :
The effect of alanine on glucagon secretion
J. Clin. Invest. 50 : 2215-2218, 1971

51. MÜLLER, W.A. ; FALOONA, G.R. ; E. AGUILAR-PARADA et all :
Abnormal alpha cell function in diabetes response to carbonhydrate and protein ingestion
New Engl. J. Med. 283 : 109- 115, 1970

52. MÜLLER, W.A. ; FALOONA, G.R. ; UNGER, R.H. :
The influence of the antecedent diet upon glucagon and insulin secretion
New Engl. J. Med. 285 : 1450- 1454, 1971

53. NASSET, E.S. :
Amino acid homeostasis in the gut lumen and its nutritional signifance
World Rev. Nutr. Diet. 14 : 134-153, 1972

54. NOELLE, H. :
24. Nährlösungen
Langenb. Arch. Chir. 332, 1972

55. ÖZALPH, I. ; YOUNG, V.R. ; NAGCHAUDURI, J. ; TONSTIRIN, K. ; SCRIMSHAW, N.S. : Plasma amino acid response in young men given diets devoid single essential amino acids
J. Nutr. 102 : 1147-1158, 1972

56. OGILERIE, R.F. :
Sugar tolerance in obese subjects, a review of 65 cases
Q. J. Med 4 : 345-358 , 1965

57. OHNEDA, A. ; AG.-PARADA, E. ; EISENTRAUT, A. M. ; UNGER,RH. :
Control of pancreatic glucagon secretion by glucose
Diab. 18 : 1, 1969

58. OHNEDA, A.; AG.-PARADA, E. ; EISENTRAUT, A.M. ; UNGER,R.H.:
Charcterisationof response of circulating glucagon to intraduodenal and intravenous administration of amino acids
J. Clin. Invest. 47 : 2305, 1968

59. Ohne Verfasser :
Glucagon secretion in obesity
Lancet April 28 : 922-923, 1973

60. OWEN, O.E. ; FEHLIG, P. ; MORGAN, A.P. ; WAHREN, G.F. ; CAHILL : Liver and kidney metabolism during prolonged starvation

61. PERRY, T.L. ; HANSEN, S. :
Technical pitfalls leading to errors in the quantitation of plasma amino acids
Clin. Chem. Acta 25 : 53-58, 1969

62. RAPTIS, S. ; DOLLINGER, H.C. ; SCHRÖDER, K.E. ; SCHLEYER,M. ; ROTHENBUCHNER, G. ; PFEIFFER, E.F. :
Differences in insulin, growth hormone and pancreatic enzyme secretion after intravenous and intraduodenal administration of mixed amino acids in man
New Engl. J. of Med. June 7. : 1199-1201, 1973

63. REID, J.M. :
Some aspects of parenteral nutriton
Brit. J. of Anaesth. 45 : 963-967, 1973

64. RICHARD, L. LANDAU; LUGIBILL, K.:

The effect of progesterone on the concentration of plasma amino acids in man
Metabolism 16: 1114, 1967

65. RICHARD; GRANBERG, R.; WALSH, K.A.; BRADSHAM, R.A.:
Increades output and accelerated analysis time with the automatic amino acid analyser
Analyt. Bioch. 3o: 454 -464, 1969

66. RICHARDS, P.; HOUGHTON, B.J.; BROWN, C.L.; THOMPSON, E.:
Synthesis of phenylalanine and valine by healthy and uraemic men
The Lancet, July 17, 128 - 133, 1971

67. SCHENK, K.E. :
Sondenkost und parenterale Ernährung in der inneren Medizin
Med. Clin. 67 : Nr. 34, 1063-1069, 1972

68. SEYDEL, H. ; VOIGT, R. :
Zur Stabilität von Aminosäurelösungen
Pharmazie 27 : 460-466, 1972

69. SHILS, M.E. :
Guidelines for total parenteral nutrition
JAMA , June 26, Vol. 220, No. 13, 1972

70. Automatic recording apparatus for use in chromatography of amino acids
SPACKMAN, D.H. ; STEIN, W.H. ; MOORE, S. :
Anal. Chem. 30 : 1190-1206, 1958

71. UNGER, R.H. ; AGUILAR-PARADA, E. ; MÜLLER, W.A. ; EISENTRAUT, A.M. :
Studies of pancreatic alpha cell funktion in normal and diabetik subjekts
J. of Clin. Invest. Vol. 49 : 837-848, 1970

72. UNGER, R.H. ; OHNEDA, A. ; VAVODE, A. ; EISENTRAUT, A.M.; EXTON, J. :
Characterisation of the response of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose
J. Clin. Invest. 47 : 48, 1968

73. UNGER, R.H. ; MADISON, LL. ; MÜLLER, W.A. ; EISENTRAUT, A.M. :
The role of aminogenic glucagon secretion in blood glucose homeostasis
J. Clin. Invest. 48 : 810, 1969

74. UNGER, R.H. ; MADISON,L.L. ; MÜLLER, W.A. ;
EISENTRAUT, A.M. :
Abnormal alpha cell function in diabetis response to insulin
Diab. 21 : 301-307, 1972

75. WAHREN, J. ; FEHLIG, P. ; CERAST, E. et all :
Splanchnic and peripheral glucose and amino acid metabolism in diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 51 : 1870-1878, 1972

76. WENZEL, M. :
Säuren-Basen-Parameter bei postoperativer Infusionstherapie
Zschr. für Ernährungswiss. Bd. 12 Heft 1

77. WHITEHEAB, R.G. ; ALLEYNE, G.A.O. :
Phatophysiological factors of importance in protein-caloric malnutrition
Brit. Med. Bull. 28 : 72, 1972

78. WISE, J.K. ; HENDLER,L. ; FEHLIG, P. :
Evaluation of alpha cell function by infusion of alanine in normal, diabetic and obese subjects
N. Engl. J. of Med. Vol. 288 : No. 10, 487-490, 1973

79. WISE, J.K. ; FEHLIG, P. ; HENDLER, R. :
Glucagon secretion in obesity
The Lancet April 28. : 922-923, 1973

80. WISE, J.K. ; HENDLER, R. ; FEHLIG, P. :
Obesity, evidence of decreased secretion of glucagon
Science 178 : 513-514, 1972

81. W.J. DIXON :
BMD Biomedical Computerprogramms
University of California Press, Berkeley 1973

Herrn Prof. H.G. Knauff danke ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Promotionsarbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Himmelmann vom Rechenzentrum der Philipps-Universität Marburg für seine Unterstützung beim statistischen Teil dieser Arbeit, wie auch der wissenschaftlichen Assistentin E. Schall für die in hervorragender Weise geleisteten Laborarbeiten.

Lebenslauf

o7. Febr. 1951	in Atzbach/Kreis Wetzlar als letzter von drei Geschwistern der Eheleute Adolf Hofmann und Marie Hofmann, geb. Fabel, geboren.
Ostern 1958	Umzug der Familie nach Burgsolms, Einschulung in die dortige Volksschule.
Ostern 1962	Übergang auf das Goethe-Gymnasium, Wetzlar.
September 1968	Wechsel auf die Ricarda-Huch-Schule, Gießen.
o3. Juni 197o	Ablegung der Reifeprüfung an o. g. Gymnasium, Gießen.
Oktober 197o	Aufnahme des Studiums an der Philipps-Universität Marburg in den Fächern Chemie und Physik
April 1971	Beginn des Studiums der Zahnmedizin.
April 1972	Vorphysikum
August 1973	Physikum
24. Aug. 1976	Bestallung als Zahnarzt.
23. Dez. 1976	Eheschließung mit Ulrike Hofmann, geb. Bepler.
1. Dez. 1977	Umzug nach Bad Hersfeld
	Zur Zeit bin ich als Ausbildungsassistent in Bad Hersfeld tätig.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Professoren und Dozenten:

Ahrens, Amon, Aurich, Aziz, Baltzer, Bernhardt, Bode, Castenholz, Collmann, Dehnicke, Dimroth, Egbring, Elsner, Florez-Cossio, Fruhstorfer, Friedrich, Gallwitz, Ganz, Golenhofen, Gremmels, Haberich, Heinze, Hensel, Henze, Hering, Heuser, Hildebrandt, Jahnke, Karlson, Klein, Knauff, Koeke, Koransky, von Kraft, Lange, Lehmann, Ludwig, Maroske, Martini, Nowack, Oehme, Petri, Portig, Richter, Rohen, Rupec, Schachtschabel, Schienbein, Schiff, Schmitz-Moormann, Schnell, Scholz, Seidel, Spröggel, Schweckendick, Walcher, Wesemann, Wetzel.